

**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**



**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACÉUTICAS Y BIOQUÍMICA**

**ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO A PARTIR DEL  
EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton*  
*tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS  
INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS *Holtzman* CON  
HIPERGLICEMIA**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE QUÍMICO FARMACÉUTICO Y  
BIOQUÍMICO**

**AUTOR**

**TESISTA: SÁNCHEZ QUIÑONEZ, MARÍA ESTHER**

**ASESOR: MG. Q.F. JOSÉ FERNANDO SALVADOR CARRILLO**

**LIMA – PERU**

**2019**

## **DEDICATORIA**

A mis padres por su apoyo incondicional, sus consejos y valores; porque me enseñaron ser perseverante para alcanzar mis objetivos y metas; porque son mi motor para salir adelante.

A mi abuela Sabina, que desde cielo me guía y me cuida.

A mis hermanos, que con sus ejemplos que me dan el impulso para seguir con mi sueño de ser una buena profesional.

A mis 6 sobrinos, que con su gran amor y ocurrencias me ha permitido ser una persona de bien, porque son mi inspiración.

**María Esther**

## **AGRADECIMIENTO**

A mi asesor Mg. Q.F José Fernando Salvador Carrillo por la paciencia y las enseñanzas a lo largo de esta investigación.

A mis queridos profesores que compartieron de sus conocimientos y experiencias durante mi carrera universitaria.

A la Dra. Laura Villanueva Blas por el soporte emocional, acompañamiento y orientación en los momentos difíciles a lo largo de la carrera.

A mis padres que me dieron el soporte para seguir estudiando.

**María Esther**

## **ABREVIATURAS**

NaOH	Ácido clorhídrico
cm	Centímetro
DIAMOND	Diabetes Mellitus en la niñez
NaOH	Hidróxido de sodio
INS	Instituto Nacional de Salud
Kg	Kilogramos
m.s.n.m	Metros sobre el nivel del mar
uL	Microgramos
mg	Miligramos
OMS	Organización Mundial de la Salud
PERUDIAB 2012	Perú diabetes 2012
%	Porcentaje
pH	Potencial de hidrógeno
Uv	Ultra violeta
U.N.M.S.M	Universidad Nacional Mayor de San Marcos

## ÍNDICE GENERAL

Dedicatoria

Agradecimiento

Abreviaturas

Índice General

Índice de Tablas

Índice de Figuras

Índice de Anexos

Resumen

Abstract

Introducción 1

**CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 3**

**1.1. Descripción de la realidad problemática 3**

**1.2. Formulación del Problema 3**

**1.2.1. Problema general 3**

**1.2.2. Problemas específicos 4**

**1.3. Objetivos 4**

**1.3.1. Objetivo general 4**

**1.3.2. Objetivos específicos 4**

<b>1.4. Justificación e importancia del estudio</b>	<b>5</b>
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Antecedentes del estudio</b>	<b>6</b>
2.1.1. Nacionales	6
2.1.2. Internacionales	8
<b>2.2. Bases teóricas</b>	<b>9</b>
2.2.1. Piel	9
2.2.2. Heridas	12
2.2.3. Cicatrización	13
2.2.4. Taxonomía de SANGRE DE GRADO	16
2.2.5. Geles	19
<b>2.3. Hipótesis</b>	<b>24</b>
2.3.1. Hipótesis general	24
2.3.2. Hipótesis específicas	24
<b>2.4. Variables</b>	<b>24</b>
2.4.1. Tabla de Operacionalización de variables	25
<b>2.5. Marco conceptual</b>	<b>25</b>
<b>CAPÍTULO III: MÉTODO</b>	<b>27</b>
<b>3.1. Tipo de estudio</b>	<b>27</b>
<b>3.2. Diseño a utilizar</b>	<b>27</b>

<b>3.3. Población</b>	<b>28</b>
<b>3.4. Muestra</b>	<b>28</b>
<b>3.5. Técnicas e Instrumentos de recolección de datos</b>	<b>28</b>
<b>3.6. Procesamiento de datos</b>	<b>29</b>
<b>CAPÍTULO IV: PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>35</b>
<b>4.1. Presentación de resultados</b>	<b>35</b>
<b>4.2. Contrastación de Hipótesis</b>	<b>43</b>
<b>4.3. Discusión de resultados</b>	<b>45</b>
<b>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</b>	<b>47</b>
<b>5.1. Conclusiones</b>	<b>47</b>
<b>5.2. Recomendaciones</b>	<b>48</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>49</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>56</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b>	Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO)	35
<b>Tabla 2</b>	Estudio fitoquímico preliminar del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO)	36
<b>Tabla 3</b>	Concentración media de glucosa (mg/dL) en sangre tras la inducción a la hiperglicemia (diabetes mellitus tipo 2) por Aloxano 25 mg/Kg en los diferentes grupos de experimentación.	36
<b>Tabla 4</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración en el grupo Control “Suero fisiológico”	37
<b>Tabla 5</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 25% de concentración	38
<b>Tabla 6</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración	39
<b>Tabla 7</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 75% de concentración	40
<b>Tabla 8</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) puro	41



<b>Tabla 9</b>	Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del control positivo Cicatricure®	42
<b>Tabla 10</b>	Marcha fitoquímica, el extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO), evidencio que existen diferentes metabolitos secundarios que pueden ser responsables de la actividad cicatrizante	43
<b>Tabla 11</b>	Todas las muestras de estudio presentan actividad cicatrizante.	44
<b>Tabla 12</b>	Como se observa en la tabla, todas las muestras de estudio presentan actividad cicatrizante menor que el control positivo.	45

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b>	Estructura de Taninos Gálicos	18
<b>Figura 2</b>	Estructura de Flavonoides	18
<b>Figura 3</b>	Estructura de Mucilagos	18
<b>Figura 4</b>	Estructura de Carbapol y Trietanolamina	24
<b>Figura 5</b>	Medición de los valores alcanzados tras la inducción a la hiperglicemia por la administración de Aloxano	37
<b>Figura 6</b>	Se observa el nivel de cicatrización alcanzado por el grupo control “Suero fisiológico” tras la administración de 28 días. En los diferentes sujetos de estudio reportó no tener poder de cicatrización	38
<b>Figura 7</b>	Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 25% de concentración reportó tener poder de cicatrización.	39
<b>Figura 8</b>	Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración reportó tener poder razonable de cicatrización.	40
<b>Figura 9</b>	Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración reportó tener poder razonable de cicatrización.	41
<b>Figura 10</b>	Se observa que el extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) reportó mayor poder	42

de cicatrización en comparación con los geles elaborados a diferentes concentraciones

<b>Figura 11</b>	Se observa que el control positivo Cicatricure® demostró mayor poder de cicatrización en comparación con los geles elaborados a diferentes concentraciones y el extracto puro	43
<b>Figura 12</b>	Cortando el árbol de SANGRE DE GRADO para la recolección de la muestra.	56
<b>Figura 13</b>	Mostrando el corte de la corteza del árbol de SANGRE DE GRADO.	56
<b>Figura 14</b>	Mostrando las ramas del árbol de SANGRE DE GRADO.	57
<b>Figura 15</b>	Pesando la muestra en trozos recolectada.	57
<b>Figura 16</b>	Pesando la muestra con alcohol (extracto hidroalcohólico).	58
<b>Figura 17</b>	Midiendo la cantidad de alcohol que se agregará a la muestra para preparar el extracto hidroalcohólico.	58
<b>Figura 18</b>	Imagen de los frascos ámbar de 500mL del extracto de SANGRE DE GRADO.	59
<b>Figura 19</b>	Colocando el extracto hidroalcohólico en un depósito cuadrado de vidrio para llevarlo a secado.	59
<b>Figura 20</b>	Ingresando el extracto hidroalcohólico en el depósito de vidrio rotulado a la estufa.	60
<b>Figura 21</b>	Mostrando el extracto puro seco.	60
<b>Figura 22</b>	Mostrando el inicio de la prueba de solubilidad.	61
<b>Figura 23</b>	Mostrando el resultado final de la prueba de solubilidad.	61

<b>Figura 24</b>	Mostrando resultado final de la marcha fitoquímica.	62
<b>Figura 25</b>	Separando a los animales de experimentación por grupos.	62
<b>Figura 26</b>	Administrando Aloxano a los animales de experimentación para la inducción a la hiperglicemia.	63
<b>Figura 27</b>	Midiendo la glucosa a los animales de experimentación para asegurar que tengan hiperglicemia.	63
<b>Figura 28</b>	Mostrando la medidas de glucosa alcanzadas por los animales de experimentación.	64
<b>Figura 29</b>	Midiendo la glucosa a los animales de experimentación por grupos.	64
<b>Figura 30</b>	Mostrando a todos los grupo de animales de experimentación después de ser inducidos a hiperglicemia.	65
<b>Figura 31</b>	Animales de experimentación mostrando el efecto de la actividad cicatrizante después de haber aplicado el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza Croton tyndaridum Croizat (SANGRE DE GRADO).	65

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1</b>	Recolección de la especie botánica. Zona donde crece el árbol de SANGRE DE GRADO	56
<b>Anexo 2</b>	Imagen que muestra el árbol de SANGRE DE GRADO y su corteza	56
<b>Anexo 3</b>	Altura de crecimiento del árbol de SANGRE DE GRADO	57
<b>Anexo 4</b>	Peso de la corteza de SANGRE DE GRADO (laboratorio de la UIGV)	57
<b>Anexo 5</b>	Preparación del extracto hidroalcohólico	58
<b>Anexo 6</b>	Preparación del medio extractivo para agregar a la corteza de SANGRE DE GRADO	58
<b>Anexo 7</b>	Maceración del extracto de SANGRE DE GRADO	59
<b>Anexo 8</b>	Acondicionamiento para el secado del extracto de SANGRE DE GRADO	59
<b>Anexo 9</b>	Colocando el extracto hidroalcohólico en la estufa para evaporar el solvente.	60
<b>Anexo 10</b>	Extracto seco después de permanecer 4 días en la estufa	60
<b>Anexo 11</b>	Prueba de solubilidad	61
<b>Anexo 12</b>	Resultado de la prueba de solubilidad	61
<b>Anexo 13</b>	Marcha fitoquímica	62
<b>Anexo 14</b>	Acondicionando los animales de experimentación	62
<b>Anexo 15</b>	Administración de Aloxano 25mg/Kg vía intra peritoneal	63

<b>Anexo 16</b>	Medición de la glucosa al inicio del ensayo	63
<b>Anexo 17</b>	Medición de la glucosa al inicio del ensayo	64
<b>Anexo 18</b>	Condiciones óptimas para realizar la actividad cicatrizante.	65
<b>Anexo 19</b>	Actividad Cicatrizante	65
<b>Anexo 20</b>	Certificado de la planta de estudio <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO)	66
<b>Anexo 21</b>	Certificado de las ratas albinas <i>Holtzman</i>	67
<b>Anexo 22</b>	Hoja de validación de instrumentos de validación al 25%	68
<b>Anexo 23</b>	Hoja de validación de instrumentos de validación al 50%	73
<b>Anexo 24</b>	Hoja de validación de instrumentos de validación al 75%	78
<b>Anexo 25</b>	Hoja de validación de instrumentos de validación al 100%	83

## RESUMEN

El objetivo del presente trabajo fue evaluar la actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) en heridas abiertas inducidas a ratas machos con hiperglicemia. **Metodología:** la investigación fue de tipo explicativo, básico, de diseño experimental in vivo. La corteza de *Croton tyndaridum* Croizat fue recolectada en el distrito de Chanchamayo, departamento de Junín, los animales de experimentación fueron obtenidos en el Instituto Nacional de Salud. Para inducir a glucemia se usó una solución de Aloxano al 25 mg/Kg por 3 días y los valores de hiperglicemia se midieron con un glucómetro digital Accu-Chek Active Roche. Se preparó un gel a base de Carbopol 940 en concentración 1 – 2% y Trietanolamina, a una concentración de 25%, 50%, 75% y 100% se empleó Cicatricure® como control positivo. Se administró Ketamina 100 mg/Kg para evitar el dolor y poder realizar las laceraciones en los animales. Adicionalmente, fueron realizado las pruebas de solubilidad y marcha fitoquímica. **Resultados:** el extracto hidroalcohólico fue soluble en agua, etanol y metanol, la marcha fitoquímica presentó metabolitos secundarios como compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, cumarinas, alcaloides, esteroides, glucósidos. La hiperglucemia alcanzada por los animales de experimentación fue de 200 - 227 mg/dL, la actividad cicatrizante se evidencio en todas las concentraciones siendo al 75% la que mejor performance demostró. El extracto puro también demostró actividad cicatrizante, sin embargo el control positivo Cicatricure®, demostró mayor efecto cicatrizando en menor tiempo la herida incisa.

**Conclusión:** El extracto hidroalcohólico con la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat presentó actividad cicatrizante a todas sus concentraciones en ratas con hiperglicemia.

**Palabras clave:** Actividad cicatrizante, extracto hidroalcohólico, SANGRE DE GRADO.

## SUMMARY

The objective of this work was to evaluate the healing activity of the hydroalcoholic extract of the *Croton tyndaridum* Croizat bark (BLOOD OF DEGREE) in open wounds induced in male rats with hyperglycemia. **Methodology:** the research was explanatory, basic, of experimental design in vivo. *Croton tyndaridum* Croizat bark was collected in the district of Chanchamayo, department of Junín, experimental animals were obtained at the National Institute of Health. To induce glycemia, a solution of 25 mg / kg Aloxane was used for 3 days and the hyperglycemia values were measured with an Accu-Chek Active Roche digital glucometer. A gel based on Carbopol 940 in concentration 1-2% and Triethanolamine was prepared, at a concentration of 25%, 50%, 75% and 100% Cicatricure® was used as a positive control. Ketamine 100 mg / Kg was administered to avoid pain and to perform lacerations in animals. Additionally, the phytochemical gait and solubility tests were performed. **Results:** the hydroalcoholic extract was soluble in water, ethanol and methanol, the phytochemical march presented secondary metabolites such as phenolic compounds, tannins, flavonoids, coumarins, alkaloids, steroids, glycosides. The hyperglycemia achieved by the experimental animals was 200-227 mg / dL, the healing activity was evident in all concentrations, with 75% being the best performance. The pure extract also showed healing activity, however the Cicatricure® positive control showed a greater effect in less time healing the incised wound.

**Conclusion:** The hydroalcoholic extract with *Croton tyndaridum* Croizat bark showed healing activity at all concentrations in rats with hyperglycemia.

**Keywords:** Healing activity, hydroalcoholic extract, BLOOD OF GRADE.



## INTRODUCCIÓN

En la mayor parte del mundo, la medicina moderna que usa técnicas y equipos sofisticados bien desarrollados, sin embargo, en países en vía de desarrollo y por un importante sector de la población, aquella medicina que usa plantas medicinales y profesionales tradicionales son necesarios para la atención primaria de la salud. La medicina tradicional es el conjunto de habilidades y conocimientos que surgen a partir de experiencias de las diferentes culturas oriundas de una región y que sin explicación científica o demostración tecnológica son usados para la prevención y curación de las enfermedades. La utilización de preparados utilizando plantas medicinales son una práctica frecuente en nuestra sociedad, el uso de extractos, tinturas, cataplasmas, infusión o cocimientos han sido utilizados desde épocas muy remotas y son parte de la cultura peruana. En el Perú se realizaron estudios para evaluar el efecto cicatrizante de plantas medicinales, así como otras propiedades terapéuticas.<sup>1</sup>

En nuestro país, los traumatismos, heridas, laceraciones son frecuentes, los innumerables trabajos formales y muchos informales, a veces son causantes de lesiones cutáneas superficiales y profundas que deben ser atendidas de inmediato, la lejanía de los centros de atención en algunas zonas o la escasez de medicamentos puede traer acarrear un daño mayor con consecuencias fatales.<sup>2</sup>

Mucha literatura documenta que en el Perú existen plantas con poderosos efectos cicatrizantes y regeneradores de la piel al ser aplicados sobre heridas. El látex de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) presenta esteroides, cumarinas, alcaloides flavonoides, taninos saponinas antocianinas, compuestos fenólicos, vitamina, lignanos, catequinas. Estas sustancias son las encargadas de reducir el tiempo de cicatrización de las lesiones. El motivo del trabajo de investigación fue establecer si al elaborar un gel, magistral con el látex de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) y aplicado en la zona afectada se logrará el efecto cicatrizante. Este estudio es importante porque podrá colocar al *Croton tyndaridum* Croizat como un importante producto cicatrizante y podrá ser utilizado en las zonas de escasos recursos medicamentosos.<sup>3</sup>

Según el estudio de PERUDIAB 2012 (Perú diabetes 2012) que se llevó a cabo testando 1676 familias en todo el país, dato que represento diez millones de habitantes, evidencio una prevalencia de 7.01% pacientes con diabetes y 23.01% con inicio de diabetes o prediabetes<sup>3</sup>. Tras 15 años de investigación por DIAMOND (Diabetes Mellitus en la niñez) de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se evidencio que la diabetes está en aumento y la mayoría de casos que aparecen se da en personas jóvenes y niños.<sup>5</sup>

En la presente investigación, en el Capítulo I se plantea el problema y los objetivos de la investigación, así como la justificación y la viabilidad. En el Capítulo II, se tomará en cuenta los antecedentes y bases teóricas de la investigación y se formularon las hipótesis, variables y términos básicos. En el Capítulo III, se mencionó la metodología de investigación, el diseño, la población y las técnicas estadísticas para la realización de esta investigación. En el Capítulo IV, se presentó y analizó los resultados, así como la discusión de los mismos. En el Capítulo V, se mencionó las conclusiones a las cuales se ha llegado en la investigación y se da algunas recomendaciones. Finalmente se mencionó la bibliografía y los anexos usados en el desarrollo de la investigación.

## **CAPÍTULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION**

### **1.1. Descripción de la realidad problemática**

El Perú es un país como mucha diversidad geográfica que lo hace único y uno de los más importantes en esta parte de la región, pero es justo esa diversidad que hace que en el país exista una limitación en la cobertura de los servicios de salud y la dotación de medicamentos, agravándose éstas en algunas estaciones del año, sumando está a la pobreza, mala política sanitaria y acceso limitado por lo cual la disponibilidad de servicio y medicinas se hace imperiosa. Pese a esto el poblador peruano con diabetes mellitus es un personaje perseverante, se dedica a tareas múltiples y en esas tareas puede sufrir diversas lesiones punzocortantes, rasguños, golpes y otras laceraciones y casi siempre no son tratados a tiempo. El tiempo de espera para tratar una herida puede ser perjudicial para nuestra salud ya que puede producir infecciones ocasionando angustia en las personas que presenten estos problemas.

La razón por la cual es de interés estudiar estas especies vegetales y confirmar su actividad biológica es de disponer de una opción terapéutica segura y económica para la comunidad local con dificultades de acceder a los productos farmacéuticos convencionales, además de iniciar el estudio de una promisoría fuente de compuestos biológicamente activos.

### **1.2. Formulación del problema**

#### **1.2.1. Problema general**

¿El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) poseerá actividad cicatrizante en heridas abiertas inducidas a ratas machos con hiperglicemia?

### **1.2.2. Problemas específicos**

- 1.- ¿Cuáles serán los tipos de componentes fitoquímicos presentes del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO)?
- 2.- ¿Qué concentración del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) poseerá actividad cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia?
- 3.- ¿Cómo será la actividad cicatrizante del gel elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) en heridas abiertas inducidas en ratas machos con hiperglicemia en comparación con el Cicatricure®?

### **1.3. Objetivos**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Evaluar la actividad cicatrizante del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) en heridas abiertas inducidas a ratas machos con hiperglicemia.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- 1.- Identificar los tipos de componentes fitoquímicos presentes del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO).
- 2.- Determinar la concentración del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) que posee actividad cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia.

3.- Comparar la actividad cicatrizante del Cicatricure® con el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) en heridas abiertas inducidas en ratas machos con hiperglicemia.

#### **1.4. Justificación e importancia del estudio**

Este trabajo de investigación se justifica por la necesidad de encontrar alternativas para el tratamiento de las enfermedades que pueden llegar a tener complicaciones y poner en riesgo la vida de las personas.

Este trabajo es importante porque se valorará una planta con mucho potencial terapéutico pero que por encontrarse en otra zona pueda tener mayor eficacia terapéutica.

Desde el punto de vista farmacológico, se podrá reconocer el efecto cicatrizante de otra especie de *Croton tyndaridum Croizat* y la eficacia de la misma al ser comparado con un producto elaborado por la industria farmacéutica.

El trabajo de investigación es importante, porque los resultados obtenidos se podrán conocer y difundir para que la población tenga otra opción para el tratamiento de heridas con una alternativa natural.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. Antecedentes del Estudio

#### 2.1.1. Nacionales

**Obando B.<sup>3</sup> (2015)** evaluó la presencia de los alcaloides del *Croton draconoides* (SANGRE DE GRADO), recolectado del distrito de Yarinacocha en Ucayali. Con ellas se preparó formulaciones magistrales al 0.5%, 1.0 %, 1.5% y 2.0% para determinar el efecto cicatrizante. La metodología del trabajo experimental contemplo 3 momentos: la recolección del látex y su posterior liofilización, la segunda fue la preparación de un producto magistral tópico con el extracto, tercero la demostración de la actividad cicatrizante. El modelo seguido fue el de incisión y los animales de estudios fueron ratones. Luego de incorporar las preparaciones, se determinó que la crema magistral elaborada con el látex de Crotón al 1.5% fue la más activa farmacológicamente.

**Vargas C.<sup>4</sup> (2007)** recolectó hojas de *Sphaerocarpa L.* (RETAMA) del departamento de San Martín para evaluar el efecto cicatrizante y antiinflamatorio sobre ratones albinos. Al realizar la marcha fitoquímica identificó metabolitos secundarios tales como: saponinas, alcaloides, taninos y flavonoides. Además, se realizó un a cromatografía y una detección en espectrofotómetro. Se prepararon cremas a diferentes concentraciones 5%, 10% y 20%, adicionalmente a la prueba se usó un control positivo para cicatrización (Neomicina) y para antiinflamatorio (Diclofenaco). Los resultados demostraron que las cremas en todas sus concentraciones tienen actividad cicatrizante y desinflamante.

**Guillermo N.<sup>5</sup> (2002)** estudió la acción cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. proveniente del departamento de Cajamarca, para ello se elaboraron geles usando el polímero carbapol, se prepararon diferentes concentraciones 30%, 20%, 10%, y 0.5% P/P para corroborar la tensiometría del ensayo. La marcha fitoquímica evidencio la presencia de flavonoides, siendo ese compuesto el responsable de la acción cicatrizante en el gel al 5% que fue la que más actividad demostró.

**Prado I.<sup>6</sup> (2015)** recolectó en Ayacucho las flores de la planta cabuya *Agave americana*, con ellas se prepararon extractos hidroalcohólicos. se identificaron a través de la marcha fitoquímica la presencia de flavonoides. Se prepararon cremas a la concentración de 1%, 0.2% y 0.5% la metodología fue el tensiométrico en ratones albinos. Al comparar el efecto cicatrizante con el control positivo que fue el Dermaclin plus se demostró que a la concentración de 1% la cicatrización es mayor concluyendo que los flavonoides son los responsables de la cicatrización.

**Avalos C.<sup>7</sup> (2016)** evaluó las hojas de *Piper aduncum* para demostrar el efecto cicatrizante y antiinflamatorio en ratas albinas del gel a una concentración de 4%.2%, 1%. El modelo experimental se realizó formando 5 grupos de ensayos y la sustancia involucrada es la carregenina, además se utilizó un control que fue el diclofenaco. Al realizar la marcha fitoquímica, se pudo evidenciar la presencia de compuestos flavonicos, los cuales son responsables del efecto benéfico, asimismo en la parte experimental, todas las concentraciones resultaron ser eficientes en el tratamiento.

**Machuca J.<sup>8</sup> (2015)** con los tallos de la especie *Tripogandra serrulata* (M. Vahl) Handlos “7 vidas, proveniente del departamento de Junin provincia de Satipo, se evaluó el efecto cicatrizante, para ello preparó un extracto y se elaboraron cremas a diferentes concentraciones 20, 15, 10 y 5%. El modelo experimental fue el propuesto por Vaisberg y Col. (1989) el cual consistía en heridas inducidas. El modelo animal utilizo ratones albinos de ambos sexos, los cuales después de la incisión, fueron tratados con la crema elaborada con

el extracto que más eficacia farmacológica demostró fue la preparada al 15%. Se demostró que el extracto hidroalcohólico posee actividad cicatrizante.

### 2.1.2. Internacionales

**Allaica P.<sup>9</sup> (2015)** realizó una evaluación comparativa de dos plantas con actividad cicatrizante: *Croton lechleri Muell.-Arg* (SANGRE DE DRAGO) y *Caesalpinia spinosa Molina Kuntze*. mediante la elaboración de tinturas, e administraron diferentes concentraciones a ratones inducidos a heridas y la marcha fitoquímica demostró la presencia de flavonoides, taninos y saponinas. La metodología a desarrollar contempló la formación de 8 grupos de trabajo, empleando ratones del mismo peso y sexo. El producto obtenido fue administrado por vía tópica a razón de 100UL por día, se concluyó que todas las concentraciones tuvieron efecto cicatrizante en un 100% valor muy superior al control.

**Velandia D.<sup>10</sup> (2009)** realizó una evaluación con la finalidad de demostrar el efecto cicatrizante de los tubérculos de *D. croatii* para ellos se utilizó un modelo experimental en ratas de la especie Wistar, la marcha fitoquímica demostró la presencia de metabolitos secundarios como: terpenos, flavonoides, cumarinas, esteroides y taninos. La técnica para producir las heridas fue la de escisión. Se administró 150 mg/Kg-día de tubérculo sobre la herida y en un periodo de 10 días se pudo observar el resultado, al comparar los resultados con una crema comercial que fue del pantenol 5%, esta muestra problema resulto más eficiente, demostrando mejor cierre de área de herida, recuperación de la elasticidad de la piel y evitó la infección de las heridas. Se concluye que *D. croatii* posee actividad cicatrizante.

**Janneth. L. Campoverde. I<sup>11</sup> (2008)** desarrolló una investigación sobre actividad cicatrizante con tintura obtenida de la planta Carne Humana al 30% 20% 10% y 5%, después de desarrollar la marcha fitoquímica, los metabolitos encontrados fueron: flavonoides, esteroides, fenoles, alcaloides, aminoácidos,



leucoantocianinas, se evaluaron varias concentraciones demostrando que al 30% se evidencia con mayor efectividad la respuesta cicatrizante.

**Proaño J.<sup>12</sup> (2013)** elaboró un producto tópico en forma de crema utilizando como base el extracto hidroalcohólico de *Rosmarinus officinalis* (ROMERO), *Piperaduncum* (MATICO) y *Equisetum arvense L* (COLA DE CABALLO) se realizaron las marchas fitoquímicas, encontrando en ellos los compuestos fenólicos, taninos y flavonoides, el modelo experimental fue en ratones a los cuales se les indujo a una herida abierta, las concentraciones fueron probadas en los grupos experimentales demostrando que estas tres plantas de manera individual y sinérgica poseen efectos cicatrizantes.

**Rubio C.<sup>13</sup> (2014)** elaboró un producto cicatrizante crema con el extracto de la *Persea americana Mill* (PULPA DE AGUACATE), se realizaron las marchas para determinar compuestos metabólicos primarios y secundarios, la actividad cicatrizante se realizó sobre ratones albinos, los cuales se separaron en 4 grupos y un control, se prepararon diferentes concentraciones de la crema al 20% 50% 70% las cuales pasaron por ensayos de estabilidad y control microbiológico. Se demostró que la crema al 70% presenta mayor efecto cicatrizante al ser aplicada en ratones albinos con heridas inducidas

## **2.2. Bases teóricas**

### **2.2.1. Piel:**

Es un órgano flexible que tiene la capacidad de regenerarse por sí mismo siempre y cuando las lesiones que sufra no sean muy graves y les impida realizar sus funciones biológicas o que sus estructuras adyacentes no estén comprometidas por la lesión, la piel pierde su capacidad de protectora <sup>14</sup>

La piel es un órgano muy bien vascularizado, autosuficiente, capaz de formar una barrera semipermeable. La piel tiene la capacidad de realizar diversas funciones como son la producción de melanocitos, queratina, sudor y grasa, además es un órgano especializado en el control térmico, disipando y captando el calor.

La piel cumple varias funciones a saber:

- 1.- capacidad protectora.
- 2.- capacidad regenerativa.
- 3.- capacidad secretora.
- 4.- capacidad metabólica.
- 5.- capacidad inmunitaria.
- 6.- capacidad excretora.
- 7.- capacidad precursora de vitaminas.<sup>15</sup>

#### **2.2.1.1. Componentes de la piel:**

La piel posee 3 capas las cuales forman una estructura compacta que tiene sus funciones propias.<sup>16</sup>

##### **2.2.1.1.1. Epidermis**

Es la estructura externa, tiene diferentes diámetros según donde esté ubicada, puede haber zonas de 0,6mm y 1,6mm de grueso, las más gruesas están comprendidas en las zonas de fricción o rozamiento. Las células epidérmicas son intercambiables, se forman desde el interior al exterior y ahí mudan por una nueva capa que mantiene limpia la zona renovándose. La epidermis no cuenta con sistema linfático, la sangre necesaria para nutrir sus células vienen de las capas más profundas y del líquido tisular que llega a ellas por lo que simplemente es receptora <sup>17</sup>. En una evaluación histopatológica. La epidermis presenta 4 capas o estratos:

Capa Basal. - es la más profunda.

Capa Espinosa. - es la más numerosa.

Capa Granulosa. - es la más activa.

Capa cornea. – es la más resistente.<sup>17</sup>

#### **2.2.1.1.2. Dermis**

Es la estructura que alimenta, regula y conserva a la dermis, posee dos capas, este segmento, contiene tejidos conjuntivos, ahí se irrigan por vasos sanguíneos y se producen glándulas con función sebácea y especializadas sudoríparas en ella se desarrollan los siguientes componentes:

Fibras colágenas.

Fibras del retículo.

Fibras elásticas.

Sustancia Fundamental.

Elementos Celulares.<sup>18</sup>

#### **2.2.1.1.3. Hipodermis o fascia superficial**

Formando el estrato más profundo de la piel se encuentra la hipodermis, ésta estructura tiene la finalidad de ser almacenamiento, aislante y modeladora. La hipodermis, posee capacidad sensorial interna, es una estructura que si se lesiona por alguna injuria, tarda en regenerarse o inclusive puede generar células diferenciadas y producir alteraciones estéticas en la piel fenómeno conocido con el nombre de queloides. Actúa como tejido protector de los órganos ante cualquier golpe o lesión, soportando los impactos, además es fuente de retención de calor por almacenamiento del tejido adiposo.<sup>19</sup>

#### **Formaciones anexas de la piel**

Los Pelos. – son estructuras formadas de queratina filamentosas flexibles, que poseen una alta resistencia a la tracción. Se forman en la epidermis y se prolongan hasta la dermis. Crece de manera desordenada, a partir del ciclo endógeno. Cuando la piel cubierta de pelos sufre una lesión, el tejido capilar no se regenera lo que trae como consecuencia que en esa zona no crece cabello

Las Uñas. – son estructuras en forma de placa que se desarrollan en los dedos, crecen a una velocidad de 3 milímetros al mes, es una cubierta

protectora de capas corneas que dentro de sus muchas funciones es aportar datos diagnósticos del paciente.

Las Glándulas Sebáceas. – son conductos los cuales conducen sebo a los folículos pilosos los cuales le aportan al cabello las sustancias para evitar su desecamiento y la protección de los agentes físicos.

Las Glándulas Sudoríparas. – son conductos eliminadores o depurativo de sustancias toxicas, es un sistema excretor que desemboca en la superficie de la piel. Una de las funciones de este sistema es regular la temperatura corporal, se encuentran distribuidas en todo el cuerpo, agrupándose en mayor cantidad en las axilas, genitales y pezones.<sup>19</sup>

#### **2.2.1.2. Composición química de la piel**

La piel se caracteriza por tener los siguientes componentes químicos:<sup>20</sup>

Agua 64 %

Proteínas 33%

Grasas 2%

Sustancias minerales 0,5%

Otras sustancias 0,5%

#### **2.2.2. Herida**

Es una lesión provocada por una agente contundente en la piel que provoca una laceración. Fisiológicamente el hombre tiene la capacidad de regenerar sus tejidos, pero esta habilidad se ha perdido lo cual provoca la exposición del medio interno y la contaminación bacteriana. La cicatrización es un proceso de compensación que el cuerpo ha desarrollado con la finalidad de cubrir sus lesiones y procurar una auto reparación de su tejido con la finalidad de mantenerlo intacto e íntegro y que no sufra injurias posteriores.<sup>21</sup>

#### **2.2.2.1. Clasificación de las heridas:**

**2.2.2.1.1.** Abiertas: es la que presenta separación del tejido.

**2.2.2.1.2.** Cerradas: externamente no presenta lesión, pero internamente existe hemorragia pudiendo llegar a ser grave.

**2.2.2.1.3.** Simples: no producen ningún daño grave al tejido (Raspones).

**2.2.2.1.4.** Complicadas: provocan el daño de estructuras internas como músculos tendones, son de gravedad y tienen que ser tratadas inmediatamente.<sup>22</sup>

#### **2.2.2.2. Clasificaciones según el elemento que las produce**

**2.2.2.2.1.** Cortantes o incisas: cuando la lesión es producida por objetos con filos agudos, pueden ser graves de acuerdo a la ubicación de la lesión y la profundidad.

**2.2.2.2.2.** Punzantes: son herida profunda producida por objetos agudos y largos, presenta una lesión interna de gravedad a veces no son notorias pero la destrucción del tejido interno es severa. Puede contaminarse con tétano.

**2.2.2.2.3.** Corto punzante: es ocasionado por instrumentos agudos con tijeras afiladas o cuchillos, hay pérdida de tejido.

**2.2.2.2.4.** Laceradas: producido por objetos con borde filudos acerrados que dejan la piel en tiras y desgarradas.

**2.2.2.2.5.** Por armas de fuego: es producida por un artefacto que dispara un instrumento que causa daño al tejido perforándolo impactándose muy profundamente provocando lesión de contundencia.<sup>23</sup>

#### **2.2.3. Cicatrización**

Es el proceso de respuesta del organismo a las lesiones producidas en la piel, para que se ponga en juego, se produce una serie de reacciones químicas que conllevan a la elaboración de compuestos biológicos con propiedades regenerativas.<sup>24</sup>

##### **Cicatriz:**

Es la masa de tejido conjuntivo esencialmente fibroso revestido por la epidermis neo formada que ocupa una antigua solución de continuidad producida por el traumatismo.

**Reparación:**

Es la sustitución de los tejidos destruidos por un tejido conjuntivo neo formado.

**Regeneración:**

Sustituye los tejidos destruidos por otros histológicamente semejantes.

Puede ser que la regeneración sea insuficiente o defectuosa, resultando así un proceso de cicatrización mixta.<sup>25</sup>

**2.2.3.1. Proceso de cicatrización****Fase I - Respuesta Inflamatoria**

Es un proceso que se lleva por migración de los leucocitos, casi a las pocas horas se desencadena una serie de sucesos en los que está involucrado el calor, la hinchazón, el edema. Cuando se inicia la inflamación, los vasos sanguíneos incrementan el flujo lo que trae como consecuencia un aumento en la liberación de leucocitos y macrófagos los cuales tratan de reparar el daño. Al mismo tiempo se liberan los fibroblastos localizados en el tejido conjuntivo más profundo y luego se inicia la regeneración del tejido no epitelial. Se forma una costra en la superficie para sellar la salida de líquidos y evitar invasión bacteriana.<sup>26</sup>

**Fase II – Migración y Proliferación**

Se inicia después de la formación del coágulo, se produce una migración enzimática de compuestos pro-regeneradores como los fibroblastos, el colágeno, estos se depositan en la estructura dañada y proceden a regenerarla <sup>26</sup>. Para ello se desencadenan proteínas celulares las cuales recubren la zona afectada, se produce una angiogénesis de vasos sanguíneos y tejidos los cuales se van depositando lentamente en las estructuras dañadas para favorecer su reposición.<sup>26</sup>

**Fase III – Maduración o Remodelación**

Una vez completada el proceso de regeneración, la costra que se formó para cubrir el proceso, se regenera, la piel recupera su aspecto normal y poco a poco va alcanzando su tonalidad, grosor y elasticidad, la elastina y colágeno

recubre a una alta concentración y los melanocitos tratan de devolver a la piel su color casi al natural. Si la regeneración no sufrió ningún inconveniente en su proceso, la piel queda intacta, en el cual no habrá la formación de queloides.<sup>26</sup>

### **2.2.3.2 Tipos de cicatrización**

#### **2.2.3.2.1 Cierre primario (primera intención)**

Por Primera Intención. - “Es aquella que se da en las heridas muy superficiales, que no traspasan la dermis, se produce un cierre primario espontáneo por la toma de contacto de sus bordes, mientras que en las que existe una clara separación de éstos solamente la acción quirúrgica (sutura de la herida) puede conseguir este cierre primario.” En uno y otro caso, la curación va a realizarse bajo los bordes cerrados de la herida y se denomina primaria o por primera intención. Este proceso requiere de las siguientes condiciones:

- Ausencia de infección de la herida.
- Hemostasia perfecta.
- Afrontamiento correcto de sus bordes.
- Ajuste por planos anatómicos de la herida durante la sutura.<sup>28</sup>

#### **2.2.3.2.2 Cierre secundario (segunda intención)**

Cuando la curación tiene lugar con los bordes separados, aunque progresivamente aproximados por la contracción del tejido de granulación, que rellenará el defecto, todo el proceso se desarrolla a la vista hasta que, más tarde, el epitelio recubre el tejido que ha rellenado la pérdida de segunda intención” Es más lenta y deja más secuelas. Este tejido de granulación es rojo, sangrante, y está constituido por tejido vascular y conjuntivo.<sup>28</sup>

#### **2.2.3.2.3 Cierre terciario (tercera intención)**

Así denominada cuando reunimos las dos superficies de una herida, en fase de granulación, con una sutura secundaria. Cuando aceleramos la cura de una herida por medio de injertos cutáneos.<sup>28</sup>

### 2.2.3.3 Factores que retardan la cicatrización

Medicamentos de tipos corticoides ya que son productos que inhiben los procesos inmunológicos y por ende la regeneración celular.

Raza: algunas razas tienen problemas en los procesos de regeneración este es el caso de la raza negra cuyas heridas no regeneran bien y tienden a hipertrofiarse.

Edad: la avanzada edad hace que los procesos de regeneración también sufran dificultades, un adulto tiene problemas en la capacidad oxigenante por lo tanto la oxigenación celular disminuye y la capacidad de la célula de regenerarse también.

Nutrición: algunos alimentos favorecen los procesos de la cicatrización ya que aportan los nutrientes que la piel necesita para su regeneración como son las vitaminas y minerales.<sup>29</sup>

### 2.2.4. Taxonomía de SANGRE DE GRADO

(SANGRE DE GRADO) *Croton tyndaridum* Croizat

Reino:	Plantae
División:	Magnoliophyta
Clase:	Magnoliopsida
Sub clase:	Rosidae
Orden:	Euphorbiales
Familia:	Euphorbiaceae
Género:	Croton.
Especie:	<i>Croton tyndaridum</i> Croizat



## **Descripción**

Es un árbol imponente que pertenece a la familia de los Euphorbiaceae, es un árbol de gran diámetro aproximadamente 40 cm y en algunos lugares llega a medir 7 metros. Se caracteriza por presentar una corteza blanquiñosa de la cual se obtiene un látex rojo que en contacto con el aire cambia a marrón. Presenta tricomas diferenciados, hojas anchas, inflorescencia en forma de racimos y un fruto capsular pubescente de 6mm de diámetro.<sup>30</sup>

## **Hábitat**

Lo podemos encontrar en América del sur especialmente en Ecuador, Brasil y Perú, es un árbol amazónico, requiere de clima tropical y se les ha visto a altitudes de 1.300 msnm donde se aclimata muy bien.<sup>31</sup>

## **Propiedades físicas del látex**

Es un producto muy apreciado por sus propiedades químicas y medicinales, se trata de un líquido denso de color que asemeja a la sangre humana, cuando entra en contacto con el aire se solidifica al instante siendo esta su forma apreciada por los conocedores, presenta alta solubilidad en alcoholes de sabor muy amargo y olor penetrante.<sup>32</sup>

## **Composición química Látex:**

Posee compuestos como alcaloides, antocianinas, cumarinas, saponinas, taninos, flavonoides, esteroides además de vitaminas del grupo E, A y C<sup>33</sup>

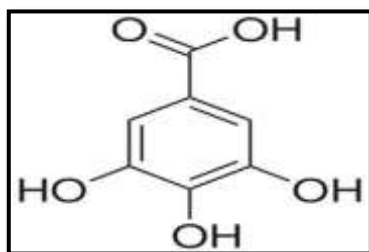
Propiedades terapéuticas.

Es un reconocido cicatrizante de las mucosas y de la piel debido a la presencia de sus componentes químicos ya mencionados; además tiene la propiedad de ser un potente antioxidante y desinflamante.<sup>33</sup>

## **Actividad cicatrizante**

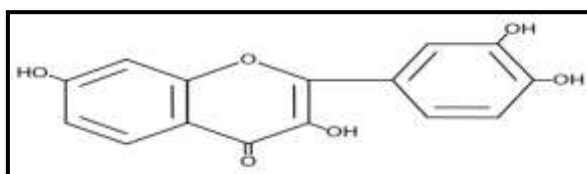
Es un proceso biológico mediante el cual los tejidos vivos reparan sus heridas dejando para el caso de las heridas cutáneas una cicatriz que puede ser

estética o inestética. Cuando una persona sufre una herida en el proceso de reparación se llevan a cabo una serie de complejas reacciones bioquímicas que suceden para reparar el daño. Estos fenómenos ocurren con cierto solapamiento temporal y pueden ser divididos para su estudio en las siguientes fases: inflamatoria, proliferativa, y de remodelación.<sup>34</sup>



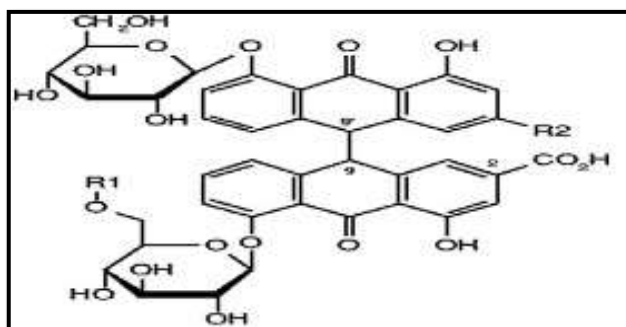
**Figura 1: Estructura de Taninos Gálicos**

Fuente: D. Gibaja Oviedo S. Pigmentos naturales quinónicos. Fondo Editorial UNMSM Lima, 1998



**Figura 2: Estructura de Flavonol**

Fuente: D. Gibaja Oviedo S. Pigmentos naturales quinónicos. Fondo Editorial UNMSM Lima, 1998



**Figura 3: Estructura de Mucílagos**

Fuente: D. Gibaja Oviedo S. Pigmentos naturales quinónicos. Fondo Editorial UNMSM Lima, 1998

### **2.2.5. Geles**

Se conocen a los geles como formas farmacéuticas semisólidas con propiedades de contener principios activos, son sistemas dispersos que se preparan con agua o alcohol y agentes gelificantes que forman una red o matriz polimérica tridimensional que puede ser natural o sintética. Dentro de esta red o matriz se ve limitada la fase líquida y se ve restringido su movimiento, por lo tanto, son preparaciones viscosas.<sup>35</sup>

#### **Usos de los geles**

Sirven en tratamientos farmacéuticos y cosméticos es apreciado por su facilidad de aplicación, su acción de remover y uso. Los geles pueden ser usados debido a que:

- Sirven como vehículos para fármacos de aplicación tópica, como emolientes, vendajes oclusivos o como protección.
- Sirven como vehículos para fármacos de aplicación sobre las membranas mucosas.
- Su uso como cosméticos incluyen geles para baño, para después de afeitarse y pantallas solares.
- Son lubricantes para catéteres, bases para pruebas con parches cutáneos o geles de cloruro de sodio para electrocardiografía.
- Los geles permanentes se utilizan como matrices para preparaciones de liberación prolongada.<sup>35</sup>

#### **Ventajas y desventajas de los geles**

##### **Ventajas**

- Aplicación externa y fácil.
- Fácil liberación del fármaco.
- Poseen la habilidad de permanecer en la superficie de aplicación por un tiempo razonable.
- Las moléculas pequeñas penetran con mayor rapidez que las de gran tamaño.
- Si la base es agua, son preparaciones lavables, además de permitir la respiración percutánea.

- Pueden tener efecto local y/o sistémico.
- Pueden ser aplicados directo a las mucosas, lo cual permite una mayor rapidez de penetración a la circulación sistémica.
- Los geles a menudo proveen una liberación más rápida del activo
- Pueden ser formulados para proporcionar excelentes propiedades de propagación y proporcionará un efecto de enfriamiento debido a la evaporación del disolvente.
- Dependiendo de sus constituyentes el gel puede ser claro u opaco.<sup>35</sup>

### **Desventajas**

- Al ser la piel una barrera de protección, algunas mezclas no penetran completamente. (Cuando la preparación contiene).
- Los lípidos generalmente presentan resistencia al paso de los fármacos.
- Materiales de alto peso molecular presentan penetración variable.
- Pueden causar irritación en el área de aplicación.
- A temperaturas elevadas pueden volverse líquido, independientemente de la hidrosolubilidad del activo, en comparación con las cremas y pomadas.
- Los agentes terapéuticos que son propensos a hidrólisis no deben ser formulados en geles acuosos.
- Son susceptibles a contaminación microbiana, sobre todo cuando están fabricados en base hidrófila.
- Pueden presentar sinéresis, es decir, expulsar el disolvente.<sup>35</sup>

### **Clasificación de los geles**

Comportamiento frente al agua:

a.- Geles hidrófilos o hidrogeles: se preparan a base de agua, pueden contener algunos alcoholes en alto peso molecular como es la glicerina.

Se asocian a polímeros gelificantes.

b- Geles hidrófobos: son geles grasos que llevan vehículos aceitosos para lograr la combinación de compuestos grasos como las bases de jabones.

c.- Geles monofásicos: son geles orgánicos formados por varias capas de compuestos. Presentan macromoléculas dispersas en líquidos formando mucilagos.

d.- Geles hidrófobos con emulsionantes: La capacidad de absorción de los geles hidrófobos puede elevarse apreciablemente por la adición de los emulsionantes adecuados.

Los geles hidrófobos secos que contienen emulsionantes con los cuales forman con agua sistemas de emulsión W/O, son indicados también como bases de absorción. Como emulsionantes se utilizan en la mayor parte de los casos los alcoholes de lanolina.<sup>36</sup>

e.- Geles hidrófilos con emulsionantes: Las bases de emulsión hidrófilas permiten mediante la adición de agua la preparación de geles de emulsión O/W. Como emulsionantes se utilizan principalmente los estearatos.<sup>36</sup>

### **Componentes de los geles**

El agua purificada es el disolvente más común. Sin embargo, los solventes pueden ser utilizados, para mejorar la solubilidad. Agua, etanol, propilenglicol.

- Agente gelificante: Forma la red tridimensional. Hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbopol.
- Agente modificador de pH: Ayuda a la formación de la red tridimensional del gel al modificar el pH: Hidróxido de sodio, trietanolamina, hidróxido de potasio Amortiguador.
- Conservadores: Previene la aparición de agentes microbianos. Metilparabeno, propilparabeno, ácido benzoico y antioxidantes que aumentan la estabilidad química de los agentes terapéuticos que son propensos a la degradación oxidativa.
- Antioxidantes: Aumentan la estabilidad química de los agentes terapéuticos que son propensos a la degradación oxidativa. La elección del antioxidante se basa en la naturaleza del vehículo. Meta bisulfito de sodio, ácido ascórbico, ácido cítrico.<sup>36</sup>

## Principales problemas de fabricación

Durante la fabricación de los geles se debe tener en cuenta que los factores que pueden afectar estas formulaciones:

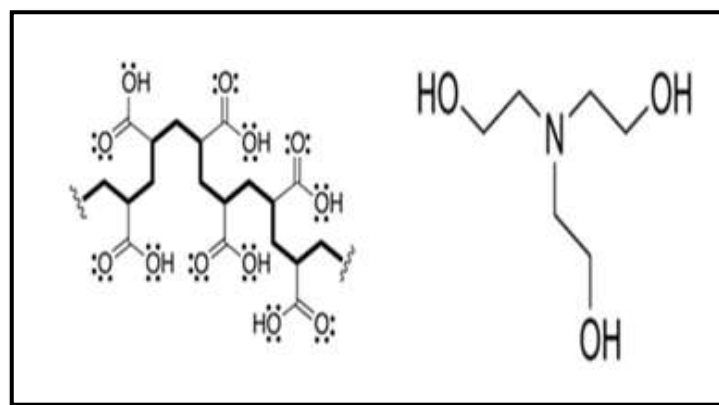
- Incompatibilidades: Se tiene que tener presente que algunos agentes gelificantes derivados de la celulosa pueden presentar incompatibilidades específicas con otros ingredientes de la formulación potencial; como la metilcelulosa y la hidroximetilcelulosa que son incompatibles con los parabenos.
- Además, deben evitarse agentes oxidantes, ya que la degradación oxidativa puede causar una rápida disminución de la viscosidad. Una incompatibilidad potencial es la combinación de un activo catiónico con agentes aniónicos, ya que la inactivación o precipitación de la sustancia catiónica es posible.<sup>37</sup>
- Sinéresis: Los geles pueden contraerse durante el reposo y expulsar una parte del disolvente, esto representa un problema en la estabilidad de los geles a largo plazo. Por lo general, la sinéresis se vuelve mayor cuando la concentración de polímero disminuye.<sup>37</sup>
- Temperatura: Los geles se ven afectados por la temperatura, cuando esta se eleva el gel pierde su estado semisólido, es decir, se funde para pasar a un estado líquido, y cuando la temperatura desciende el gel vuelve a tomar su forma semisólida.
- Aire: La agitación es un factor muy importante durante la fabricación de un gel, ya que si la agitación es excesiva el gel atrapa en su interior demasiado aire, por lo cual debe permanecer en reposo por horas o días, y así perder el aire.<sup>37</sup>
- pH: Para la formación del gel, algunos agentes gelificantes deben ser modificados en pH, ya que generalmente poseen comportamiento ácido, lo que provoca una viscosidad baja, para aumentar la viscosidad es necesario elevar el pH, mediante la agregación de agentes que posean carácter básico. Si el pH no es el adecuado el gel presentará problemas en su viscosidad.<sup>38</sup>

## Controles de calidad al Cicatricure®

Los controles de calidad que se realizan a la forma farmacéutica y/o cosmética son:

- 1) Apariencia
- 2) Color
- 3) Olor
- 4) Contenido del principio activo, en caso de que contenga
- 5) Ensayo de identidad, en caso de que contenga un principio activo
- 6) pH
- 7) Densidad
- 8) Viscosidad
- 9) Variación de peso
- 10) Contenido de conservadores
- 11) Rancidez, en caso de que sea un gel hidrófobo
- 12) Homogeneidad
- 13) Límites microbianos

Penetrabilidad <sup>39</sup>



**Figura 4: Estructura de Carbapol y Trietanolamina**

Fuente: Lachman L. (1989), Gibson M. (2001), Gennaro A. (2000), Jones D. (2008).

## **2.3. Hipótesis**

### **2.3.1. Hipótesis general**

El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) posee actividad cicatrizante en heridas abiertas inducidas a ratas machos con hiperglicemia.

### **2.3.2. Hipótesis específicas**

- 1.- El extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) presenta algunos tipos de compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, esteroides, glucósidos
- 2.- El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) presenta una concentración al 25% con actividad cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia
- 3.- La actividad cicatrizante del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) es buena en comparación con el Cicatricure® en heridas abiertas inducidas en ratas machos con hiperglicemia.

## **2.4. Variables**

### **-Variable Independiente**

Los tipos de componentes fitoquímicos de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO).

### **-Variable Dependiente**

Actividad cicatrizante en ratas machos adultos *Holtzman*



### 2.4.1. Tabla de Operacionalización de variables

VARIABLES	DIMENSIONES	ITEM	INDICADORES
VI	VI	VI	VI
Los tipos de componentes fitoquímicos de <i>Croton yndaridum</i> <i>Croizat</i> (SANGRE DE GRADO).	Fitoquímica Industria Farmacéutica	Hojas Solubilidad Flavonoides Marcha fitoquímica Fenoles Taninos Saponinas Leucoantioic. Lactonicos Triterpenos Quinonas Alcaloides	Grado de concentración del extracto: 25%, 50%, 75%, 100%.
VD	VD	VD	VD
Actividad cicatrizante en ratas machos adultos <i>Holtzman</i>	Farmacología	Método por escisión	Cambios en el diámetro del lomo de la rata medido con un vernier: 1cm a 2cm

## 2.5. Marco conceptual

### Extracto hidroalcohólico

Producto extraído por empleo de un solvente polar o apolar sobre una matriz vegetal o animal y que se comercializan como tinturas.<sup>38</sup>

### Inflamación

Proceso de respuesta que el organismo produce a consecuencia de una injuria sufrida y que se agudiza cuando la lesión se infecta. La inflamación es una respuesta a la liberación de mediadores como los macrófagos.<sup>36</sup>

## **Cicatriz**

Es una marca que queda después de que la piel se ha regenerado una estructura dañada. Es el producto del crecimiento de los fibroblastos jóvenes (los miofibroblastos). Muchas veces puede ser muy notoria otras veces pasa inadvertida.<sup>36</sup>

## **Actividad cicatrizante**

Proceso en la cual los seres vivos reparan sus lesiones dérmicas a través de una serie de complicados procesos bioquímicos en los que los mecanismos compensatorios producen sustancias encargadas de regenerar la lesión.<sup>24</sup>

## **Evaluación**

Acto donde una persona o grupos de personas emiten un juicio sobre un suceso que fue debatido y se espera una conclusión del mismo.<sup>22</sup>

## **Gel**

Formas farmacéuticas de consistencia semisólida elabora por vehículos acuosos o hidroalcohólico los cuales tienen polímeros y agentes gelificantes.

## **Heridas**

Lesión ocurrida por acción de un agente mecánico traumático que provoca daño y deteriora el tejido; es una injuria sufrida por un objeto punzocortante y letal.<sup>22</sup>

## CAPÍTULO III: MÉTODO

### 3.1. Tipo de estudio

**3.1.1** Según el nivel de conocimiento científico la investigación fue:

**a.- Explicativo**, puesto que se explicaron los efectos que se encontraron a través de procedimientos experimentales.

**b.- Básica**, ya que busca nuevos conocimientos y responden a interrogantes del tema a investigar.

**3.1.2** Según la ubicación temporal la investigación fue:

**a.- Transversal**, porque se recolectan y analizan datos en un periodo de tiempo específico hasta finalizar la investigación.

**3.1.3** Según la planificación de toma de datos, la investigación es:

**a.- Prospectivo**, debido a que los datos obtenidos se recogieron a la medida de que fueron sucediendo.

### 3.2. Diseño a utilizar

Esta investigación se basó en un diseño experimental “*in vivo*”.

### **3.3. Población**

#### **3.3.1. Población vegetal:**

Se recolectó la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) de 5 árboles por 15m<sup>2</sup> del distrito de Chanchamayo, departamento de Junín del Perú.

#### **3.3.2. Población Biológica:**

100 ratas albinas machos adultos de variedad *Holtzman* del Bioterio del Instituto Nacional de salud (INS).

### **3.4. Muestra**

#### **3.4.1 Muestra vegetal:**

La muestra estuvo constituida por 600g de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) de una parcela de 15m<sup>2</sup> de diámetro donde se desarrollan en estado silvestre este árbol.

#### **3.4.2. Muestra Biológica:**

30 Ratas albinas machos adultos de variedad *Holtzman* del Bioterio del INS de peso promedio de 250 - 265g.

### **3.5. Técnicas e instrumentos de recolección de la muestra**

Se elaboró una ficha de datos en donde se anotó los resultados del método experimental. La recolección de los datos se realizó de forma manual y visión directa. Se verificó cada una de las fichas para evitar errores u omisiones en los datos que pudieran perjudicar la investigación.

### **3.6. Procesamiento de datos**

Se utilizó el programa SPSS®, programa estadístico que permitió obtener referencias y cálculos estadísticos, utilizando estadística no paramétrica bajo pruebas de normalidad, media aritmética y promedio. Se realizó un Anova y se determinó el p=valor para valorar la significancia de la investigación.

### **PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL**

Se recolectó la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) en el distrito de Chanchamayo, departamento de Junín del Perú a una altura de 755 m.s.n.m. en una temperatura de 30°C ya que esta distrito tienen un clima tropical. Se colocó las cortezas en cajas de cartón y luego, se trasladó a la ciudad de Lima y en la Universidad Inca Garcilaso de la Vega para realizar los procedimientos experimentales.

La identificación taxonómica de la planta *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) se realizó en el Museo de Historia Natural de la Universidad Mayor de San Marcos (UNMSM) y se obtuvo la constancia de su taxonomía. (Anexo N°20).

#### **Prueba de solubilidad<sup>38</sup>**

Se realizó para determinar en qué solventes es más soluble el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO)

Empleando un estilete de acero inoxidable, se cogió una mínima cantidad (0.5 ml) de la muestra para cada uno de los 8 tubos de ensayo de 13x100mm. Luego se observó el grado de solubilidad y se anotó en la ficha de recopilación de datos para marcha de solventes.

#### **Materiales usados en la prueba de solubilidad**

Gradilla

Tubos de ensayo de 13 x 100 mm Pyrex

Goteros de vidrio de 5 mL

Pipeta graduada de 5 mL marca Boheco

Propipeta de jebe

### **Solventes usados en la prueba de solubilidad.**

Agua

Etanol

Metanol

Cloroformo

Éter

Acetona

n-hexano

Butanol

### **Marcha Fitoquímica.**

(Según la técnica de Domínguez las cuales emplean pruebas de coloración y precipitación)

Se colocó un poco del bio-extracto seco en un tubo de ensayo con ayuda del estilete de acero inoxidable y se añadió 11 ml del solvente que provoco mayor solubilidad. Con ayuda de una pipeta, se repartió la solución en 11 tubos de ensayo, se agregó los reactivos y procedió al reconocimiento de los metabolitos presentes en el bio-extracto. Adicionalmente, quedo un tubo como control para la comparación de resultados. Los datos fueron colocados en la ficha de recopilación de datos para marcha fitoquímica.

### **Materiales usados en la marcha fitoquímica.**

Tubos de ensayo 13x100 mm PYREX

Gradilla de metal para 12 tubos HEATHROW SCIENTIFIC

Pipetas 5 cc MARIENFELDE

Gotero Pasteur de plástico

## **Reactivos usados para la marcha fitoquímica**

- Solventes (etanol 70%) CKF<sup>R</sup>
- Reactivo de Cloruro férrico 5%
- Reactivo de NaCl
- Reactivo de Gelatina
- Reactivo de Shinoda
- Reactivo de NaOH 10%
- Reactivo de HCl
- Reactivo de Sonnenschein
- Reactivo de Hidróxido de sodio
- Reacción de Bornträger
- Reactivo de Dragendorff.
- Reactivo de Mayer
- Reactivo de Bertrand

**La marcha fitoquímica realizada fue la siguiente:**

### **a) Identificación de compuestos Taninos**

**NaCl con Gelatina.** Reaccionar con 3 gotas de reactivo de NaCl con gelatina en 1 ml de muestra problema, centrifugar a altas revoluciones, luego de ello revisar un precipitado blanco que indicara reacción positiva a taninos.

### **b) Identificación de Flavonoides**

En esta reacción, aplicamos el reactivo de Shinoda a 1 ml de muestra, la reacción entre el magnesio metálico y el ácido produce burbujeo y coloraciones que van desde amarillo hasta rojo.

### **c) Identificación de Cumarinas**

Sobre una hoja de papel o apósito de algodón, se colocó 2 gotas de la muestra y se añadió, sobre ella, una gota de NaOH 10 %. Después de dos minutos, se colocó la muestra en una lámpara UV 365 nm. La observación de fluorescencia verde amarillenta, bajo la luz de la lámpara, debe indicar la presencia de cumarinas fijas.

#### **d) Identificación de Quinonas**

**Reacción de Solubilidad en Hidróxido de sodio al 5%.** La muestra problema fue reaccionada en un tubo de ensayo con etanol y NaOH lo cual para reacción positiva produce una coloración verde.

**Reacción de Bornträger.** La muestra se trató con NaOH y ácido clorhídrico, se le agrega benceno. Luego se separó la fase bencénica a la cual se le añadió  $\text{NH}_4\text{OH}$  la formación de una coloración rosada a roja, indicará la presencia de antraquinonas.

#### **e) Identificación de alcaloides**

**Reactivo de Dragendorff.** A la muestra problema se le adicionó el Rvo. de Dragendorff, si hay presencia del metabolito, da un precipitado naranja a rojo ladrillo.

**Reactivo de Mayer.** A la muestra problema se le adicionó el reactivo de Mayer, si hay presencia del metabolito, da un precipitado blanco o crema.

**Bertrand (ácido silíceo).** A la muestra problema se le adicionó HCl al 10% más el reactivo de Bertrand, si la reacción es positiva, da un precipitado blanco.

**Sonnenschein (ácido fosfomolibdico)** A la muestra problema se le adicionó HCl al 10% más el reactivo de Sonnenschein, si la reacción es positiva, da una coloración amarillo verdosa.

#### **f) Identificación de Fenólicos**

**$\text{FeCl}_3$ .** Colocar unas gotas de muestra problema a un tubo de ensayo y reaccionarlo con el reactivo respectivo. Si la reacción es positiva, da una coloración verde-azulado.

#### **Inducción a la Hiperglicemia.**

Utilizando la técnica de Murillo et al., 2006, se utilizaron ratas albinas machos adultos *Hotlzman* con el peso establecido en el criterio de inclusión. Se aumentó los valores de glucosa en los animales de estudio con Aloxano 25mg/Kg aplicando esta sustancia de manera interdiaria por 7 días hasta que se alcanzó una glucemia de 220 a 250 mg/dL aproximadamente, evitando así la auto recuperación fisiológica



de los animales de experimentación. Adicionalmente se le dio de beber una solución de glucosa al 50%, la cual fue administrada en la bebida del alimento a las ratas. Los niveles de glucemia fueron medidos con el glucómetro digital Accu-Chek Active de laboratorios Roche. Se midió durante 7 días hasta confirmar la hiperglucemia. Las muestras de sangre fueron tomadas de las venas laterales de la cola por punción, desechando la primera gota y recibiendo la siguiente en la tira reactiva. Cuando los valores de glicemia en sangre de las ratas alcanzaron un promedio de 220 mg/dL, se dio inicio al desarrollo experimental. El desarrollo experimental de la actividad cicatrizante duró 28 días en los cuales la glucemia se mantuvo en este margen controlando los niveles de glucemia con el grupo control y administrando Aloxano cuando los valores de glucemia descendían.

### **Parte experimental:**

Se realizó la prueba según Guía OECD – Test 402 Actividad Cicatrizante con el modelo de heridas incisas, según Nayak y col, 2005.<sup>42</sup>

### **Animales de experimentación:**

Se utilizaron ratas albinas machos *Holtzman*, con 2.5 meses de edad con un peso alrededor de 251-261 g; proveniente del Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS). Para la actividad cicatrizante, se utilizaron 30 ratas distribuidos de la siguiente forma:

5 ratas para cada muestra en sus 4 dosis, 5 como Control, y 5 como Control positivo. Las ratas fueron acondicionados particularmente, teniendo cuidado en el control del microambiente (jaula, lecho, agua, temperatura 20-25°C, luz, ventilación, ruido). Su alimentación fue de 2 gramos de alimento balanceado por cada 10 gramos de peso. Las especificaciones de mantenimiento de los animales de experimentación fueron proporcionadas por el Bioterio del Instituto Nacional de Salud (INS).

### **Dosificación y tratamiento:**

Las ratas fueron anestesiadas con Ketamina (100mg/Kg) y depiladas en el área dorsal, donde se realizó una lesión en condiciones asépticas de 6 mm de diámetro,

con un bisturí. La lesión se realizó a 1,25 cm a la derecha de la línea media y 2,5 cm de la zona craneal. El tratamiento se distribuyó aleatoriamente.

La aplicación de las sustancias de pruebas se realizó 2 veces al día, se administró para cada sujeto de experimentación una concentración diferente. También se administró un blanco o grupo control con hiperglicemia y un grupo control positivo con la forma farmacéutica comercial Cicatricure®.

Se formaron los grupos de experimentación:

- Grupo N°1 control
- Grupo N°2 muestra al 25%
- Grupo N°3 muestra al 50%
- Grupo N°4 muestra al 70%
- Grupo N°5 extracto hidroalcohólico puro al 100%
- Grupo N°6 control positivo: crema farmacéutica Cicatricure®

La aplicación de las muestras, se realizará con la ayuda de un hisopo estéril durante 28 días.

### **Condiciones de Ensayo:**

Las condiciones de temperatura, humedad y fotoperiodo en el tiempo de experimentación se registraron en los siguientes rangos: temperatura de  $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ; humedad  $< 70\%$ ; 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad. El consumo de agua y alimento fue ad libitum, se procedió a observar y tomar fotos sobre el cambio que ocasionó los geles sobre las lesiones de las ratas machos adultos *Holtzman* y se tomó el tiempo en que demoró en cicatrizar las heridas.<sup>22</sup>

### **Comparación con producto farmacéutico Cicatricure®**

Al grupo de los animales de experimentación, se les depiló la zona señalada, se le realizó la lesión, se limpiará con agua destilada y se procedió a administrar la crema Cicatricure® para observar el efecto de cicatrización con este producto y poder compararla con el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO).

La administración del producto en crema se realizó durante todo el tiempo de la fase experimental observándose solo de manera externa los cambios en el epitelio y estructura de la piel de las ratas machos adultos *Holtzman*.

## CAPÍTULO IV: PRESENTACION Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

### 4.1. Presentación de resultados

Tabla 1 Prueba de solubilidad del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO)

SOLVENTES	Extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO)
Agua	++
Etanol	+++
Metanol	+
Cloroformo	-
Éter	-
Acetona	-
n-hexano	-
Butanol	-

**Leyenda:**

- +++ Muy alta afinidad al solvente
- ++ Mediana solubilidad al solvente
- + Poca solubilidad al solvente
- Nula afinidad al solvente

La prueba de solubilidad demostró que el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) tiene una alta afinidad por solventes polares y una nula afinidad sobre solventes apolares.

**Tabla 2: Estudio fitoquímico preliminar del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO)**

METABOLITO SECUNDARIO	REACTIVO UTILIZADO	Extracto hidroalcohólico de la corteza de <i>Croton tyndaridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO)
Tipos de compuestos fenólicos	FeCl <sub>3</sub>	+++
Taninos	Gelatina	++
Flavonoides	Shinoda	+++
Cumarinas	NaOH 10%	+
Alcaloides	Dragendorff	++
Esteroides	Sonnenschein	+
Glucosidos	Antrona	+

**Leyenda:**

- +++ Muy alta presencia del metabolito secundario
- ++ Mediana presencia del metabolito secundario
- + Poca presencia del metabolito secundario
- Nula presencia del metabolito secundario

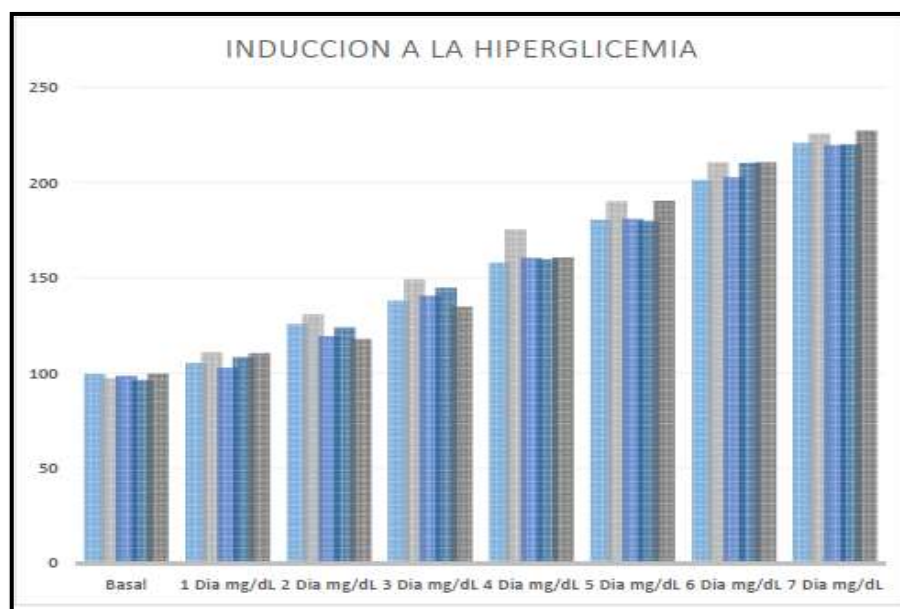
Al realizar el estudio fitoquímico preliminar en el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) se determinó los metabolitos secundarios presentes, donde se puede apreciar la presencia de compuestos fenólicos, flavonoides, taninos, cumarinas, quinonas y alcaloides.

**Tabla 3: Concentración media de glucosa (mg/dL) en sangre tras la inducción a la hiperglicemia (diabetes mellitus tipo 2) por Aloxano 25 mg/Kg en los diferentes grupos de experimentación.**

Ratas	Basal	1 Dia	2 Dia	3 Dia	4 Dia	5 Dia	6 Dia	7 Dia
<b>Grupo 1</b>	99.5	105.2	125.7	137.9	158.0	180.5	201.5	220.8
<b>Grupo 2</b>	97.2	110.8	130.9	149.2	175.4	190.2	210.7	225.9
<b>Grupo 3</b>	98.4	102.8	119.4	140.7	160.5	180.9	202.9	220.7
<b>Grupo 4</b>	96.4	108.4	124.0	144.8	159.7	179.8	210.4	220.4
<b>Grupo 5</b>	99.7	110.5	117.8	134.9	160.7	190.4	210.7	227.4

<b>Grupo 6</b>	98.8	112.1	116.5	130.2	161.9	195.1	207.5	226.9
----------------	------	-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Luego de la inducción a la hiperglicemia con Aloxano se pudo evidenciar el aumento de la glucemia en todos los grupos experimentales siendo estos valores propicios para realizar la actividad cicatrizante.



**Figura 5: Medición de los valores alcanzados tras la inducción a la hiperglicemia por la administración de Aloxano.**

**Tabla 4: Reporte de actividad cicatrizante tras la administración en el grupo Control “Suero fisiológico”**

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento							
		07 días	Glucemia mg/dL	14 días	Glucemia mg/dL	21 días	Glucemia mg/dL	28 días	Glucemia mg/dL
Grupo Nº 1	Incisión cm								
1	2.02	1.97	222	1.82	230	1.79	220	1.62	225
2	1.98	1.89	223	1.80	225	1.76	225	1.70	228
3	1.99	1.91	220	1.84	227	1.75	231	1.69	222
4	1.97	1.90	225	1.87	222	1.70	225	1.65	227
5	2.05	1.95	227	1.80	228	1.78	228	1.66	225

El control negativo, demostró no tener actividad cicatrizante, la herida incisa no pudo regenerarse fisiológicamente. La hiperglicemia fue controlada durante toda la

fase experimental administrando Aloxano cuando los niveles de glicemia eran inferior al rango establecido.

#### Cierre de cicatrización suero fisiológico 28 días

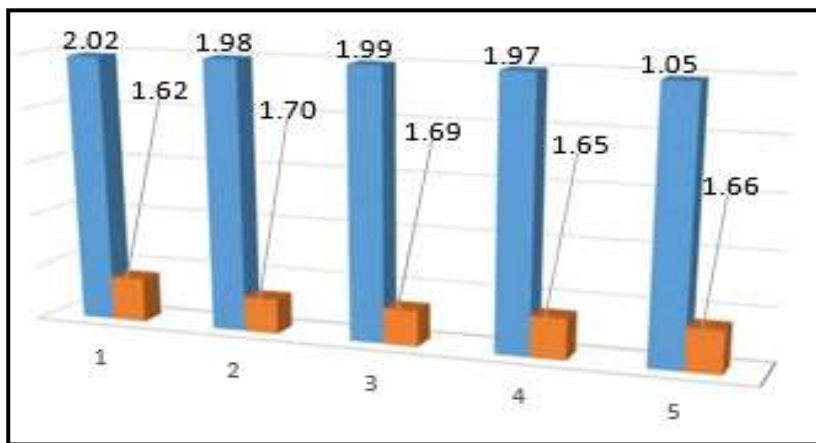


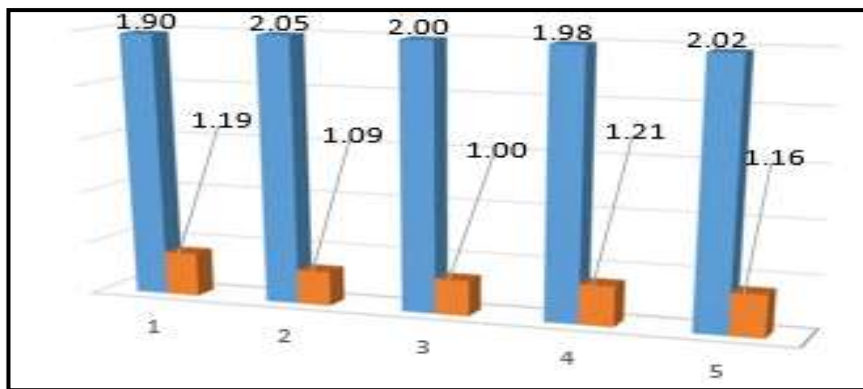
Figura 6: Se observa el nivel de cicatrización alcanzado por el grupo control “Suero fisiológico” tras la administración de 28 días. En los diferentes sujetos de estudio reporto no tener poder de cicatrización.

Tabla 5: Reporte de actividad cicatrizante tras la administración gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) al 25% de concentración.

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento / Tamaño de cierre			
		07 días	14 días	21 días	28 días
Grupo Nº 2	Incisión cm				
1	1.90	1.85	1.72	1.40	1.19
2	2.05	1.86	1.71	1.52	1.09
3	2.00	1.82	1.69	1.49	1.00
4	1.98	1.80	1.77	1.60	1.21
5	2.02	1.89	1.70	1.58	1.16

El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) al 25% de concentración, demostró una actividad cicatrizante razonable en comparación con el grupo control.

**Cierre de cicatrización elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 25%.**



**Figura 7:** Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 25% de concentración reportó tener poder de cicatrización.

**Tabla 6:** Reporte de actividad cicatrizante tras la administración gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración.

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento / Tamaño de cierre			
		07 días	14 días	21 días	28 días
<b>Grupo Nº 3</b>	<b>Incisión cm</b>				
1	2.09	1.72	1.34	1.01	0.68
2	2.00	1.75	1.29	1.05	0.59
3	2.05	1.7	1.31	0.99	0.60
4	2.05	1.74	1.20	1.10	0.54
5	2.06	1.69	1.32	1.04	0.50

El gel elaborado a partir de extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración, demostró una actividad cicatrizante razonable en comparación con la concentración al 25% y el grupo control.

Cierre de la cicatrización del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) al 50%.

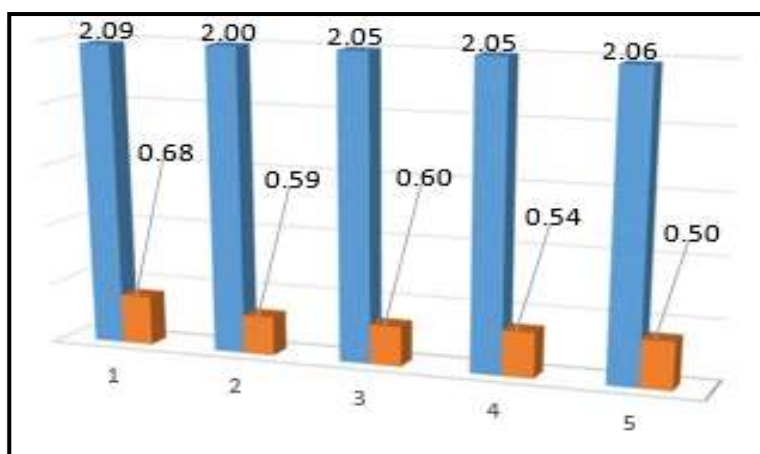


Figura 8: Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) al 50% de concentración reportó tener poder razonable de cicatrización.

Tabla 7: Reporte de actividad cicatrizante tras la administración gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) al 75% de concentración.

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento / Tamaño de cierre			
		07 días	14 días	21 días	28 días
Grupo Nº 4	Incisión cm				
1	1.99	1.62	1.20	0.75	0.50
2	2.10	1.60	1.12	0.68	0.49
3	1.98	1.61	1.09	0.61	0.42
4	2.12	1.59	1.00	0.70	0.47
5	2.00	1.64	1.10	0.62	0.41

El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum croizat* (SANGRE DE GRADO) al 75% de concentración, demostró una actividad cicatrizante razonable en comparación con la concentración al 50%, 25% y el grupo control.



Cierre de la cicatrización del gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 75%.

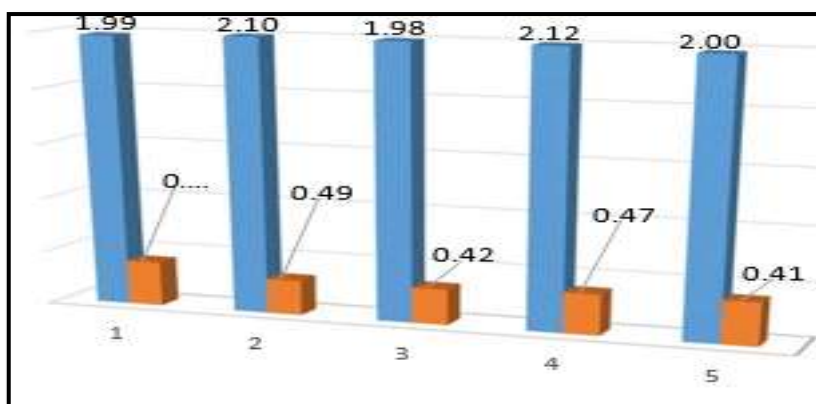


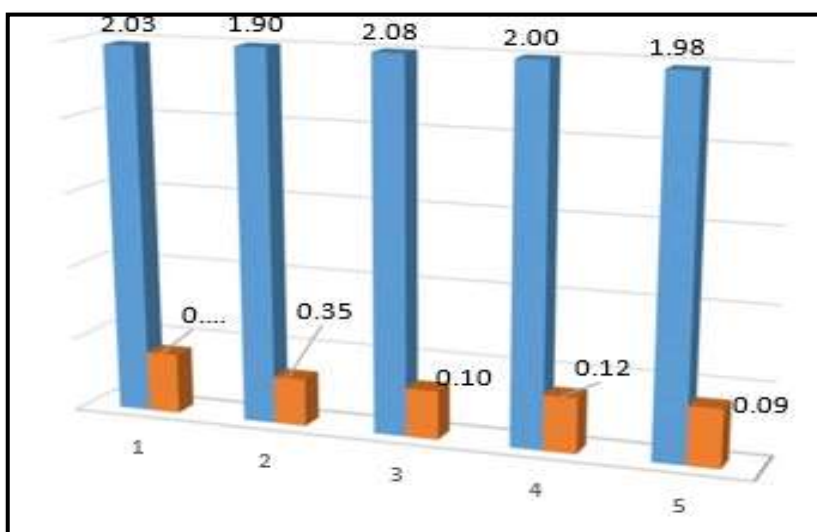
Figura 9: Se observa el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) al 75% de concentración reportó tener muy buen poder de cicatrización.

Tabla 8: Reporte de actividad cicatrizante tras la administración elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) puro.

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento / Tamaño de cierre			
Grupo Nº 5	Incisión cm	07 días	14 días	21 días	28 días
1	2.03	1.57	1.10	0.69	0.20
2	1.90	1.52	1.20	0.70	0.35
3	2.08	1.42	1.07	0.68	0.10
4	2.00	1.40	1.12	0.59	0.12
5	1.95	1.49	1.18	0.50	0.09

El extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) mostró una actividad cicatrizante razonable en comparación con el gel a la concentración de 75%, 50%, 25% y grupo control.

**Cierre de cicatrización corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO).**



**Figura 10:** Se observa que el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) reportó mayor poder de cicatrización en comparación con los geles elaborados a diferentes concentraciones.

**Tabla 9:** Reporte de actividad cicatrizante tras la administración del control positivo Cicatricure®.

Ratas	Tamaño de corte	Días de tratamiento / Tamaño de cierre			
Grupo Nº 6	Incisión Cm	07 días	14 días	21 días	28 días
1	1.92	1.60	1.09	0.59	0.10
2	1.90	1.55	1.19	0.40	0.09
3	2.00	1.51	1.05	0.39	0.08
4	1.94	1.49	1.10	0.40	0.02
5	2.04	1.50	1.11	0.42	0.05

El producto comercial Cicatricure® demostró una mayor capacidad cicatrizante en comparación con las preparaciones empleadas.

### Actividad de control positivo frente a los extractos

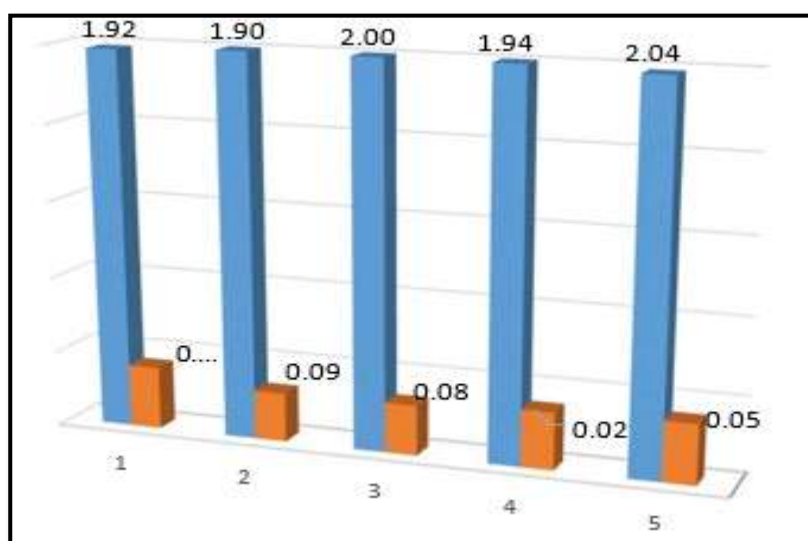


Figura 11: Se observa que el control positivo Cicatricure® demostró mayor poder de cicatrización en comparación con los geles elaborados a diferentes concentraciones y el extracto puro.

### 4.2. Contrastación de hipótesis

H1 El extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) SI presenta metabolitos secundarios.

H0 El extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO), NO presenta metabolitos secundarios.

Tabla 10: Durante la marcha fitoquímica, el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO), evidencio que existen diferentes metabolitos secundarios que pueden ser responsables de la actividad cicatrizante.

METABOLITO SECUNDARIO
Tipos de compuestos fenólicos
Taninos
Flavonoides
Cumarinas
Alcaloides
Esteroides
Glucosidos

**Decisión:** por lo tanto, se rechaza la hipótesis nula.

H2 Si existe una concentración de gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) que posee efecto cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia.

H0 NO existe una concentración de gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) que posee efecto cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia.

**Tabla 11:** Como se observa en la tabla, todas las muestras de estudio presentan actividad cicatrizante.

Grupo	Concentración (%)	Área de cierre de herida (cm <sup>2</sup> ) Promedios ± D.					Nivel de significancia
		0 días	7 días	14 días	21 días	28 días	
<b>Gel elaborado con extracto de SANGRE DE GRADO</b>	75	2.05 ± 0.004	1.62 ± 0.030	1.13 ± 0.029	0.67 ± 0.042	0.44 ± 0.016	p < 0.05
	50	2.06 ± 0.005	1.73 ± 0.004	1.28 ± 0.035	1.03 ± 0.048	0.57 ± 0.043	p < 0.05
	25	2.00 ± 0.004	1.84 ± 0.016	1.73 ± 0.025	1.56 ± 0.040	1.13 ± 0.019	p < 0.05
<b>Extracto de SANGRE DE GRADO</b>	Puro	2.01 ± 0.004	1.46 ± 0.026	1.17 ± 0.025	0.65 ± 0.019	0.22 ± 0.027	p < 0.05
<b>Control Positivo</b>	Cicatricure® Gel 0.5ml	1.95 ± 0.004	1.54 ± 0.029	1.11 ± 0.002	0.44 ± 0.003	0.07 ± 0.001	p < 0.05
<b>Control</b>	Suero fisiológico	2.00 ± 0.005	1.93 ± 0.008	1.82 ± 0.059	1.76 ± 0.039	1.67 ± 0.016	p < 0.05

**Decisión:** Las muestras de estudio presentan un nivel de significancia p < 0.05 por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna.

H3 El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum croizat* (SANGRE DE GRADO) si tiene mayor actividad cicatrizante en heridas abiertas.

H3 El gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) no tiene mayor actividad cicatrizante en heridas abiertas.

**Tabla 12:** Como se observa en la tabla, todas las muestras de estudio presentan actividad cicatrizante menor que el control positivo.

		COMPARACION CON MUESTRAS DE ESTUDIO Y CONTROL POSITIVO				
Grupo	Concentración (%)	0 días	7 días	14 días	21 días	28 días
<b>Gel elaborado con extracto de SANGRE DE GRADO</b>	75	2.05 ± 0.004	1.62 ± 0.030	1.13 ± 0.029	0.67 ± 0.042	0.44 ± 0.016
	50	2.06 ± 0.005	1.73 ± 0.004	1.28 ± 0.035	1.03 ± 0.048	0.57 ± 0.043
	25	2.00 ± 0.004	1.84 ± 0.016	1.73 ± 0.025	1.56 ± 0.040	1.13 ± 0.019
<b>Control Positivo</b>	Cicatricure® Gel 0.5ml	1.95 ± 0.004	1.54 ± 0.029	1.11 ± 0.002	0.44 ± 0.003	0.07 ± 0.001

**Decisión:** por lo tanto se acepta la hipótesis nula y se rechaza la hipótesis alterna, el control positivo posee mayor efecto cicatrizante que las muestras de estudio.

### 4.3. Discusión de resultados

En cuanto a la primera hipótesis podemos señalar que los resultados de la marcha fitoquímica revelaron la presencia de compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, esteroides, glucósidos. El hallazgo de estos metabolitos fue muy importante porque al revisar estudios de plantas con actividad cicatrizante, se pudo evidenciar en los estudios de Vargas<sup>4</sup>, la presencia de flavonoides como los responsables de inducir la cicatrización, Prado<sup>6</sup> también menciona a los flavonoides como responsables del efecto cicatrizante y Campoverde<sup>11</sup> también menciona a los flavonoides como agentes cicatrizantes y a los taninos, aminoácidos, compuestos fenólicos, triterpenos esteroides, alcaloides, como coadyuvantes del proceso.

En cuanto a la segunda hipótesis, si existe una concentración de gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) que posee efecto cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia, se pudo evidenciar que todas las concentraciones presentan un efecto significativo en el proceso de cicatrización y que las concentraciones mayores son más efectivas en provocar este proceso. Estos estudios son comparados a los realizados por Allaica<sup>9</sup> quien evaluó el efecto cicatrizante de varias plantas entre ellas una variedad de SANGRE DE GRADO, evidenciando que la concentración al 50 y 70% fueron eficaces en el modelo experimental, asimismo, Machuca<sup>8</sup> encontró que las concentraciones óptimas de su especie vegetal con propiedad cicatrizante fue al 15 y 20% respectivamente. Cabe mencionar que nuestro estudio maneja una variable adicional que fue la hiperglucemia y que no ha sido analizada por los otros investigadores.

Finalmente en cuanto a la tercera hipótesis si el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) si tiene mayor actividad cicatrizante en heridas abiertas, las evidencias reportaron que no es así, la formulación comercial resultó tener mayor velocidad de cicatrización y evidencio un mejor performance en el tratamiento de la herida incisa, todos los estudios revisados por otros autores evidenciaron que sus productos vegetales no alcanzan la actividad cicatrizante de los controles, esto no quiere decir que no se puedan usar, sino que pueden potencializarse con el empleo de algún excipiente durante la preparación de la formulación. Sin embargo el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) es una muy buena alternativa para el tratamiento de heridas ya que promueve la cicatrización.

## CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 5.1. Conclusiones

1.- El extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) presenta tipos de componentes fitoquímicos tales como compuestos fenólicos, taninos, flavonoides, alcaloides, esteroides, glucósidos.

2.- El gel elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) posee actividad cicatrizante en ratas machos con hiperglicemia a una concentración del 25%, 50%, y 75% pero también el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) presenta actividad cicatrizante a su estado puro.

3.- La actividad cicatrizante del gel elaborado con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum Croizat* (SANGRE DE GRADO) en heridas abiertas inducidas en ratas machos con hiperglicemia en comparación con el Cicatricure®, no alcanza el porcentaje de efectividad de la marca comercial.

## 5.2. Recomendaciones

1.- Realizar estudios con otras partes útiles de la planta a fin de demostrar posibles actividades farmacológicas.

2.- Realizar estudios de toxicidad aguda o reacciones adversas con el extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) a fin de determinar las dosis tóxicas o las posibles RAM.

3.- Realizar estudios de sinergia con otras especies vegetales con efecto de actividad cicatrizante probado a fin de aumentar la eficacia terapéutica del extracto hidroalcohólico de la corteza de *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO).



## REFERENCIAS

1. Cortés B. Alcances de la Investigación en Tres Tubérculos Andinos: *Oxalis tuberosa* (OCA), *Ullucus tuberosus* (OLLUCO), Maswa, Isano o *Tropaeolum tuberosum* (AÑU) en Avances en las Investigaciones sobre Tubérculos Alimenticios de los Andes págs. 62-63. Editor: Mario Tapia. Proyecto INIAA CIID ACDI. Lima, 2015.
2. Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt  
URI://www.humboldt.org.co/chmcolombia/biodiversidad.htm. 2007.
3. Obando Barrera L. Estudio de los alcaloides de *Croton draconoides* (SANGRE DE GRADO), su actividad cicatrizante y el diseño de una forma farmacéutica. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica E.A.P. de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2015.  
  
URI: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/4262>.
4. Vargas Carbajal C. Estudio de la actividad cicatrizante y antiinflamatoria del extracto etanolico de las hojas de *Senna reticulata* (WILLD.) H.Irwin and Barneby (Retama). [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica E.A.P. de Farmacia y Bioquímica. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 2007.  
  
URI: <http://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/cybertesis/2585>.
5. Guillermo Navarro R. Comprobación del efecto cicatrizante de *Peperomia scutellaefolia* R. et P., aspectos etnofarmacológicos, botánicos y estudio químico. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico]

Facultad de Farmacia y Bioquímica E.A.P. de Farmacia y Bioquímica.  
Universidad Nacional Mayor de San Marcos 2002.

URI:[http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Guillermo\\_N\\_R/Guillermo](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/tesis/Salud/Guillermo_N_R/Guillermo)  
o.

6. Prado Huamani I. efecto cicatrizante de los flavonoides aislados del extracto Hidroalcohólico de las flores de *Agave americana* (CABUYA). [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Nacional San Cristóbal de Huamanga 2013.

URI: <http://repositorio.unsch.edu.pe/handle/UNSCH/1156>.

7. Avalos Capristan C. Efecto del gel de extracto etanólico de hojas de *Piper aduncum* en la inflamación inducida en *rattus rattus var. Norvegicus* [Tesis para optar el grado de Maestro en Farmacia y Bioquímica] Escuela de post grado. Universidad Nacional de Trujillo 2016.

URI: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/3065>.

8. Machuca Cóndor J. Actividad cicatrizante del extracto hidroalcohólico de los tallos de *Tripogandra serrulata* (M. VAHL) *Handlos* (7 vidas) en ratones albinos [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica E.A.P. de Farmacia y Bioquímica. Universidad Norbert Wiener 2015.

URI: <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/164>.

9. Allaica Tenesaca N. Efecto cicatrizante *Caesalpinia spinosa* (GUARANGO); *Croton lechleri* (SANGRE DE DRAGO); ratones *Mus musculus* albinos [Tesis para optar el título profesional de Bioquímico Farmacéutico] Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Facultad de Ciencias. Ecuador. 2015.

URI: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/4009>.

10. Velandia Pardo D. Evaluación de la actividad cicatrizante y caracterización fitoquímica de *Dracontium croatii* albinos [Tesis para optar el Grado de Maestro en Ciencias Farmacéuticas] Facultad de Ciencias Departamento de Farmacia. Universidad Nacional de Colombia 2009.

URI: <http://bdigital.unal.edu.co/8469/>.

11. Campoverde Lupercio J, Verdugo Pillaga V. Determinación del efecto cicatrizante de las hojas de *Jungla cf. Rugosa* (CARNE HUMANA) [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Ciencias Químicas Escuela de Bioquímica y Farmacia. Universidad de Cuenca 2008.

URI: <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/20266>.

12. Proaño Escudero J. Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de *Rosmarinus officinalis* (ROMERO), *Piperaduncum* (MATICO) y *Equisetum arvense* (COLA DE CABALLO) en heridas inducidas en ratones *Mus musculus* [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Ciencias Químicas Escuela de Bioquímica y Farmacia. Escuela superior Politécnica de Chimborazo. Ecuador 2013.

URI: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2611/1/56T00386>.

13. Rubio Quezada C. Elaboración de una crema cicatrizante a base del extracto de la *Persea americana mill* (PULPA DE AGUACATE). [Tesis para optar el Título Profesional de Bioquímico Farmacéutico] Unidad académica de Ciencias Químicas y de la salud carrera de Bioquímica y Farmacia. Universidad Técnica de Machala 2014.

URI: <http://bibliotecavirtual.utmachala.edu.ec/opac>.

14. Peña A. Atlas de dermatología del pie., España - Madrid., Editorial Panamericana Médica s.a., 2007., pp. 207
15. Tortora G. Principios de anatomía y fisiología., 6a. ed., Madrid- España., Editorial Harcourt Brace., 1998., pp.135-139.
16. Danto M. Dermatología; Segunda edición; México 2004; 2-16.
17. Geneser F. histología. Ed. Médica Panamericana. Buenos Aires. 2006. 149200.
18. Hernandez F. Biología de las heridas y proceso de cicatrización, pág. 4, 5, 6,7 disponible en:  
<http://blog.utp.edu.co/cirugia/files/2011/07/biologiadelasheridasyelprocesodecicatrizaciondocumento.pdf>.
19. Victoria V, Tito F. Cirugía general. Heridas y cicatrización. Trujillo, 2010.  
Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtual/libros/Medicina/cirugia/>.
20. Chávez J, León A. Estudio fitoquímico y comprobación del efecto cicatrizante de *Ullucus tuberosus Caldas* (OLLUCO) en ratones. [Tesis para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico] Facultad de Farmacia y Bioquímica E.A.P. de Farmacia y Bioquímica. Universidad Norbert Wiener. 2014.
21. Patiño J, Guzmán F, Herrera N, Baptiste S. (2015) Heridas y salas de cirugía hospitalarias. Manual de Procedimientos. Primera edición. Bogotá: Fundación Santa Fe de Bogotá; pag.4:23-32.

22. Enciclopedia de Clasificaciones. (2016). [internet]. Tipos de heridas.  
Disponible en: <http://www.tiposde.org/salud/83-tiposdeheridas>.
23. Nilda L, Bello F, Valdés M, Segura V, Conde M. (2001). Anatomía y Fisiología de la Piel. Revista Peruana de Dermatología Vol. 11 Nº 2, en español. México: Ed. Interamericana.
24. Gallardo G. Efecto cicatrizante del gel elaborado del látex de *Croton lechleri* (SANGRE DE DRAGO). Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica - Universidad Alas Peruanas Filial Huacho. Lima Perú. 2015. Rev. Cient Cienc Med 2015; 18(1): 3-7.
25. Velandia D. Evaluación de la actividad cicatrizante y caracterización fitoquímica de *Dracontium croatii*. Universidad Nacional de Colombia. Bogotá D.C., noviembre de 2009.
26. Escudero J. Comprobación del efecto cicatrizante de una crema a base de *Rosmarinus officinalis* (ROMERO), *Piper aduncum* (MATICO) y *Equisetum arvense* (COLA DE CABALLO) en heridas inducidas en ratones *Mus musculus*. Escuela superior politécnica de chimborazo Facultad de Ciencias Escuela de Bioquímica y Farmacia, Riobamba – Ecuador, 2013.
27. Ramos N. Composición química, actividad antioxidante in vitro y evaluación cicatrizante in vivo del extracto metanólico de corteza de *brunfelsia grandiflora* D. don (CHIRIC SANANGO). Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica. Unidad de postgrado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Lima, Peru 2012.

28. Guillermo F, Bonilla P, Arroyo J. Efecto cicatrizante del tallo subterráneo de *Peperomia Scutellaefolia* R & P en geles aplicados a *Ratus Norvergicus*. Folia dermatológica Perú 2005; 16 (1): 15 – 22.
29. Barriga R. Plantas útiles de la Amazonía peruana. Lima: CONCYTEC; 1994.
30. López Neira L. Elaboración de una farmacéutica de aplicación tópica con efecto cicatrizante a partir del extracto atomizado del látex de (SANGRE DE DRAGO) [Tesis Químico Farmacéutico]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2009.
31. Allaica Tenesaca N. Comparación del efecto cicatrizante de tinturas elaboradas a base de *Caesalpinia spinosa* (GUARANGO) y *Croton lechleri* (SANGRE DE DRAGO) aplicados en ratones *mus musculus* [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] facultad de ciencias químicas escuela de bioquímica y farmacia. escuela superior politécnica de Chimborazo. Ecuador 2015.
32. Risco E, Vila R, Henriques A, Cañigueral S. Bases químicas y farmacológicas de la utilización de la SANGRE DE GRADO. Revista de Fitoterapia. 2005; 5(2): 101-114.
33. Pieters L. La (SANGRE DE GRADO) Una droga tradicional de Sudamérica. Contituyentes biológicamente activos. 1era edición – Quito, 1998.
34. Características y mecanismo de formación de los geles.  
[http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/practicas/practicas\\_pdf/](http://docencia.izt.uam.mx/ferm/uueeaa/practicas/practicas_pdf/) 2010/10/01.

35. Samaniego A. Elaboración y control de calidad de tintura y gel cicatrizante de *Calendula officinalis* (Caléndula) para neo-farmaco., [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] facultad de ciencias químicas escuela de bioquímica y farmacia. escuela superior politécnica de Chimborazo. Pp 69-75. Ecuador 2007.
36. Cruz A. Elaboración y Control de calidad de gel de gel antimicótico de Manzanilla, Matico y Marco para Neo-Fármaco., [Tesis para optar el título profesional de Químico Farmacéutico] facultad de ciencias químicas escuela de bioquímica y farmacia. escuela superior politécnica de Chimborazo. Pp. 25-27. Ecuador 2009.
37. Lock de Ugaz O. Investigación fitoquímica. Métodos en el estudio de productos naturales. 6 da Ed. Lima: Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú; 2006.
38. Chehade Torres M. Eficacia del Cicatricure® y del Hipoglós incorporados al apósito periodontal en el aspecto clínico de la cicatrización gingival en pacientes intervenidos de alargamiento de corona. [Tesis para obtener el título de cirujano dentista]Clínica Odontológica UCSM, Arequipa – 2016.

## ANEXOS

### Anexo 1

**Recolección de la especie botánica. Zona donde crece el árbol de SANGRE DE GRADO.**



**Figura 12: Cortando el árbol de SANGRE DE GRADO para la recolección de la muestra.**

### Anexo 2

**Imagen que muestra el árbol de SANGRE DE GRADO y su corteza.**

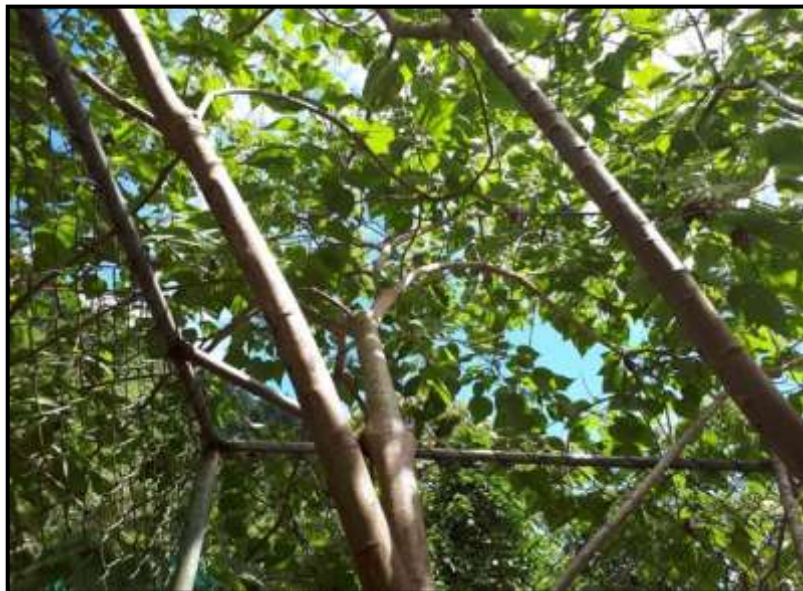


**Figura 13: Mostrando el corte de la corteza del árbol de SANGRE DE GRADO.**



### **Anexo 3**

**Altura de crecimiento del árbol de SANGRE DE GRADO.**



**Figura 14: Mostrando las ramas del árbol de SANGRE DE GRADO.**

### **Anexo 4**

**Peso de la corteza de SANGRE DE GRADO (laboratorio de la UIGV).**



**Figura 15: Pesando la muestra en trozos recolectada.**

## **Anexo 5**

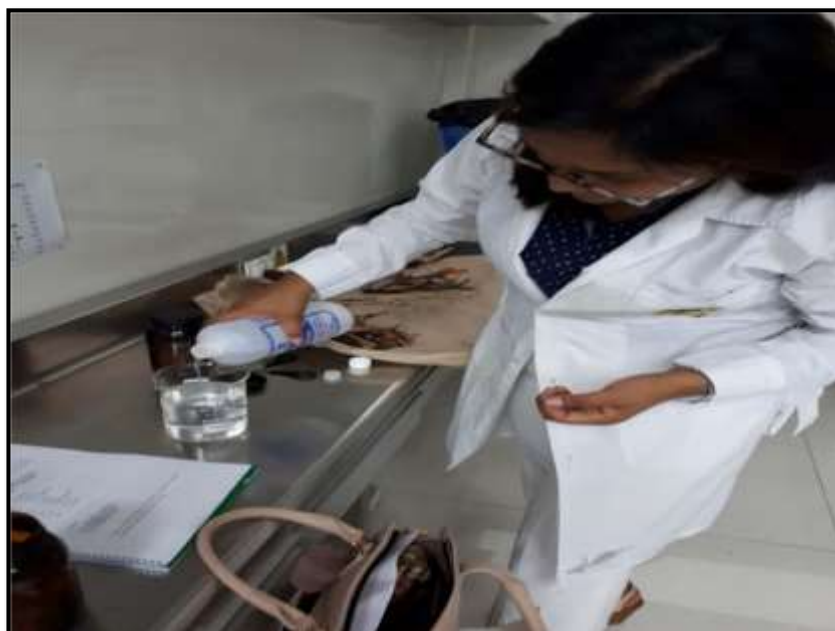
### **Preparación del extracto hidroalcohólico.**



**Figura 16: Pesando la muestra con alcohol (extracto hidroalcohólico).**

## **Anexo 6**

### **Preparación del medio extractivo para agregar a la corteza de SANGRE DE GRADO.**



**Figura 17: Midiendo la cantidad de alcohol que se agregará a la muestra para preparar el extracto hidroalcohólico.**

## Anexo 7

### Maceración del extracto de SANGRE DE GRADO.

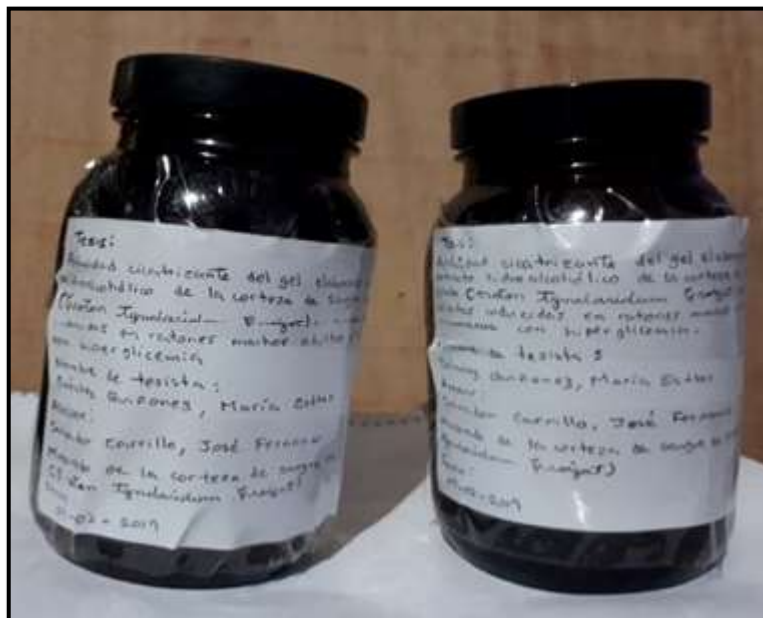


Figura 18: Imagen de los frascos ámbar de 500mL del extracto de SANGRE DE GRADO.

## Anexo 8

### Acondicionamiento para el secado del extracto de SANGRE DE GRADO.



Figura 19: Colocando el extracto hidroalcohólico en un depósito cuadrado de vidrio para llevarlo a secado.

## Anexo 9

Colocando el extracto hidroalcohólico en la estufa para evaporar el solvente.



Figura 20: Ingresando el extracto hidroalcohólico en el depósito de vidrio rotulado a la estufa.

## Anexo 10

Extracto seco después de permanecer 4 días en la estufa.



Figura 21: Mostrando el extracto puro seco.



## Anexo 11

### Prueba de solubilidad.



Figura 22: Mostrando el inicio de la prueba de solubilidad.

## Anexo 12

### Resultado de la prueba de solubilidad.



Figura 23: Mostrando el resultado final de la prueba de solubilidad.

## Anexo 13

### Marcha fitoquímica.



Figura 24: Mostrando resultado final de la marcha fitoquímica.

## Anexo 14

### Acondicionando los animales de experimentación.



Figura 25: Separando a los animales de experimentación por grupos.

## **Anexo 15**

**Administración de Aloxano 25mg/Kg vía intra peritoneal.**



**Figura 26: Administrando Aloxano a los animales de experimentación para la inducción a la hiperglicemia.**

## **Anexo 16**

**Medición de la glucosa al inicio del ensayo.**



**Figura 27: Midiendo la glucosa a los animales de experimentación para asegurar que tengan hiperglicemia.**

## Anexo 17

Medición de la glucosa al inicio del ensayo.



Figura 28: Mostrando la medidas de glucosa alcanzadas por los animales de experimentación.



Figura 29: Midiendo la glucosa a los animales de experimentación por grupos.



## Anexo 18

Condiciones óptimas para realizar la actividad cicatrizante.



Figura 30: Mostrando a todos los grupo de animales de experimentación después de ser inducidos a hiperglicemia.

## Anexo 19

Actividad cicatrizante.



Figura 31: Animales de experimentación mostrando el efecto de la actividad cicatrizante después de haber aplicado el gel elaborado a partir del extracto hidroalcohólico de la corteza *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO).

## Anexo 20

### Certificado de la planta de estudio *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO).

 	<b>UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS</b> Universidad del Perú, DECANA DE AMÉRICA VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO <b>MUSEO DE HISTORIA NATURAL</b>	
<i>"Año de la lucha contra la corrupción y la impunidad"</i>		
<b>CONSTANCIA N° 019-USM-2019</b>		
<p>EL JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM) DEL MUSEO DE HISTORIA NATURAL, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS, DEJA CONSTANCIA QUE:</p> <p>La muestra vegetal (rama fértil), recibida de <b>María Esther Sánchez Quiñonez</b>, estudiante de la Universidad Inca Garcilaso de la Vega; ha sido estudiada y clasificada como: <b><i>Croton tyndaridum</i> Croizat</b> y tiene la siguiente posición taxonómica, según el Sistema de Clasificación de Cronquist (1988):</p> <p><b>DIVISION:</b> MAGNOLIOPHYTA</p> <p><b>CLASE:</b> MAGNOLIOPSIDA</p> <p><b>SUB CLASE:</b> ROSIDAE</p> <p><b>ORDEN:</b> EUPHORBIALES</p> <p><b>FAMILIA:</b> EUPHORBIACEAE</p> <p><b>GENERO:</b> <i>Croton</i></p> <p><b>ESPECIE:</b> <i>Croton tyndaridum</i> Croizat</p> <p>Nombre común: "sangre de grado"</p> <p>Determinada por: Dra. Mónica Arakaki Makishi y bach. Malú Ore</p> <p>Se extiende la presente constancia a solicitud de la parte interesada, para los fines que estime conveniente.</p> <p style="text-align: right;">Lima, 25 de enero de 2019</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"><div>ACE/ddb</div><div style="text-align: center;"><div style="text-align: right;"> <b>Mag. ASUNCIÓN A. CANO ECHEVARRÍA</b> JEFE DEL HERBARIO SAN MARCOS (USM)</div></div></div>		


## Anexo 21

### Certificado de las ratas albinas *Holtzman*

		INSTITUTO NACIONAL DE SALUD CENTRO NACIONAL DE PRODUCTOS BIOLÓGICOS COORDINACIÓN DE BIOTERIO	
<b>CERTIFICADO SANITARIO N°</b>		204-2018	
Producto	: Rata Albina	Lote N°	: R - 07- 2018
Especie	: <u><i>Rattus norvegicus</i></u>	Cantidad	: 30
Cepa	: Holtzman	Edad	: 2.5 meses
Peso	: 250-265 g.	Sexo	: macho
G.R.,	: 036139 11	Destino	: Universidad Inca Garcilaso de la Vega.
Lima	: 20- 11-2018		
<p>El Médico Veterinario, que suscribe, Arturo <b>Rosales Fernández</b>. Coordinador de Bioterio Certifica, que los animales arriba descritos se encuentran en buenas condiciones sanitarias *.</p> <p>*Referencia : P.R.T-CNPB-153, Procedimiento para el ingreso, Cuarentena y Control Sanitario para Animales de Experimentación.</p> <p>Chorrillos, 20 de noviembre del 2018 (Fecha de atención y emisión del certificado)</p> <div style="text-align: right; margin-top: 20px;"> ..... M.V. Arturo Rosales Fernández C.M.V.P. 1586</div> <p><b>NOTA :</b> El Bioterio no se hace responsable por el estado de los animales, una vez que éstos egresan del mismo.</p>			

## Anexo 22

### Hoja de validación de instrumentos al 25%



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

**"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"**

Prueba de Solubilidad			
Número de tubos	Volumen	Solventes	Resultados
1		Etolol 70°	
2		Cloroformo	
3		Eter de petróleo	
4		Butanol	
5		Metanol	
6		Agua destilada	
7		Hexano	
8		Acetona	


(-) La solubilidad no se visualiza  
(+) La solubilidad en menor grado  
(++) La solubilidad es moderada  
(+++) La solubilidad es mayor

Observación: Ninguna

Fecha: 09-03-2019

Validado por: Mg. Flores López, Oscar

DNI: 41196881 cargo Asesor

Firma: 



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Marcha fitoquímica			
Nº de tubos	Ensayo	Metabolito	Resultados
1	1ml del Bio- extracto seco	Grupo Control	
2	Gelatina	Taninos	
3	Shinona	Flavonoides	
4	Papel-algodón	Cumarinas	
5	Reacción de solubilidad en Hidróxido de sodio al 10%	Quinonas	
6	Bornträger	Alcaloides	
7	Dragendorff		
8	Mayer		
9	Bertrand		
10	Sonnenschein		
11	Fe Cl3	Fenólicos	

(-) La coloración o precipitado no se evidencia  
(+) La coloración o precipitado se evidencia poco  
(++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente  
(+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Observación: Ninguno

Fecha: 09-03-19

Validado por: Mg. Flores López, Oscar

DNI: 41196881 código 1394

Firma:



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Crolzat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Grupo experimental				
Nombre de grupo	Hiperglicemia (Aloxano 25mg/kg x 3 días)	Corte	Droga administrada	Variables Indicadores/ dimensiones
Blanco				
Control				
Control Positivo				
Grupo Experimental 1				
Grupo Experimental 2				
Grupo Experimental 3				
Grupo Experimental 4				

Observación: Ninguna

Fecha: 09-04-19

Validado por: Mg. Flores López, Oscar

DNI: 41196881 código 5394

Firma:



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLUCEMIA"

CONCENTRACIÓN	N° de rata	Incidión	Tipo de cierre	Area de cierre de herida (cm2)				
				0 dias	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
25%	1	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Area	Primario Secundario terciario					
		Corte Superior	Primario Secundario terciario					
	2	Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Area	Primario Secundario terciario					
		Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
	3	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					



	Área	Primario Secundario terciario							
	4	Corte Superior	Primario Secundario terciario						
		Corte Interior	Primario Secundario terciario						
		Área	Primario Secundario terciario						
	3	Corte Superior	Primario Secundario terciario						
		Corte Interior	Primario Secundario terciario						
		Área	Primario Secundario terciario						

Observación: *ninguno*

Fecha: *09-03-19*

Validado por: *Mg. Flores López Oscar*

DNI: *41196881*

*cedigo*

*1391*

Firma: *[Signature]*



## Anexo 23

### Hoja de validación de instrumentos al 50%

UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA			
HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS			
*ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE <i>Croton tynctoridum</i> Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA*			
Prueba de Solubilidad			
Número de tubos	Volumen	Solventes	Resultados
1		Etanol 70°	
2		Cloroformo	
3		Éter de petróleo	
4		Butanol	
5		Metanol	
6		Agua destilada	
7		Hexano	
8		Acetona	

(-) La solubilidad no se visualiza  
(\*) La solubilidad en menor grado  
(\*\*) La solubilidad es moderada  
(\*\*\*) La solubilidad es mayor

Observación: \_\_\_\_\_

Fecha: 05-03-19

Validado por: Mg. Luis Antonio Aranguren Belande

DNI: 10282854

Firma: \_\_\_\_\_  
Mg. Luis Antonio Aranguren Belande



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tynderidum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Marcha fitoquímica			
N° de tubos	Ensayo	Metabolito	Resultados
1	1ml del Bio- extracto seco	Grupo Control	
2	Gelatina	Taninos	
3	Shinona	Flavonoides	
4	Papel-algodón	Cumarinas	
5	Reacción de solubilidad en Hidróxido de sodio al 10%	Quinonas	
6	Bornträger		
7	Dragendorff		
8	Mayer	Alcaloides	
9	Bertrand		
10	Sonnenschein		
11	Fe Cl3	Fenólicos	

(-) La coloración o precipitado no se evidencia  
(+) La coloración o precipitado se evidencia poco  
(++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente  
(+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Observación: .....

Fecha: 05 - 03 - 19 .....

Validado por: Mg. Luis Antonio Aranguren Belaunde .....

DNI: 10282854 .....

.....  
Mg. Luis Antonio Aranguren Belaunde



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tynderidum Croizat* (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Grupo experimental				
Nombre de grupo	Hiperglicemia (Aloxano 25mg/kg x 3 días)	Corte	Droga administrada	Variables Indicadores/ dimensiones
Blanco				
Control				
Control Positivo				
Grupo Experimental 1				
Grupo Experimental 2				
Grupo Experimental 3				
Grupo Experimental 4				

Observación: \_\_\_\_\_

Fecha: 05-03-19

Validado por: Mg. Luis Antonio Aranguren Belaunde

DNI: 10282854

Firma:  
Mg. Luis Antonio Aranguren Belaunde



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA**

**HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS**

**"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tynctorium* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLUCEMIA"**

CONCENTRACIÓN	N° de rata	Incisión	Tipo de cierre	Área de cierre de herida (cm <sup>2</sup> )				
				0 días	7 días	14 días	21 días	28 días
50%	1	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Área	Primario Secundario terciario					
	2	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Área	Primario Secundario terciario					
	3	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					

	Área	Primario	Secundario	terciario						
		Primario	Secundario	terciario						
4	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Interior	Secundario	terciario	Primario						
	Área	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						
5	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Interior	Secundario	terciario	Primario						
	Área	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Interior	Secundario	terciario	Primario						
	Área	Secundario	terciario	Primario						
	Corte Superior	Secundario	terciario	Primario						

Observación: \_\_\_\_\_

Fecha: 05-03-19


Validado por: Mg. Luis Antonio Aranguen Belande .

DNI: 10282854

  
Mg. Luis Antonio Aranguen Belande

## Anexo 24

### Hoja de validación de instrumentos al 75%



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA**

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

**"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"**

Prueba de Solubilidad			
Número de tubos	Volumen	Solventes	Resultados
1		Etanol 70°	
2		Cloroformo	
3		Éter de petróleo	
4		Butanol	
5		Metanol	
6		Agua destilada	
7		Hexano	
8		Acetona	


(-) La solubilidad no se visualiza  
(+) La solubilidad en menor grado  
(++) La solubilidad es moderada  
(+++) La solubilidad es mayor

Observación: .....

Fecha: 09 de Marzo 2019

Validado por: Mg. ACOSTA CORNEJO, ORLANDO OSCAR

DNI: 09887741

Firma: 



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Marcha fitoquímica			
N° de tubos	Ensayo	Metabolito	Resultados
1	1ml del Bio- extracto seco	Grupo Control	
2	Gelatina	Taninos	
3	Shinona	Flavonoides	
4	Papel-algodón	Cumarinas	
5	Reacción de solubilidad en Hidróxido de sodio al 10%	Quinonas	
6	Bomträger		
7	Dragendorff	Alcaloides	
8	Mayer		
9	Bertrand		
10	Sonnenschein		
11	Fe Cl3	Fenólicos	

(-) La coloración o precipitado no se evidencia  
(+) La coloración o precipitado se evidencia poco  
(++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente  
(+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Observación:.....

Fecha: 09 de Marzo 2019

Validado por: Mg. ACOSTA CORALES, ORLANDO OSCAR

DNI: 09887741

Firma:





UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tynctoridum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Grupo experimental				
Nombre de grupo	Hiperglicemia (Aloxano 25mg/kg x 3 días)	Corte	Droga administrada	Variables Indicadores/ dimensiones
Blanco				
Control				
Control Positivo				
Grupo Experimental 1				
Grupo Experimental 2				
Grupo Experimental 3				
Grupo Experimental 4				

Observación: *Al grupo Experimental 1, 2, 3, 4 añadir las concentraciones*

Fecha: *09 de Marzo 2019*

Validado por: *Mg. ACOSTA CORNEJO, ORLANDO OSCAR*

DNI: *09887741*

Firma:





UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA  
HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaroidum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGlicEMIA"

CONCENTRACIÓN	N° de rata	Inciisión	Tipo de cierre	Área de cierre de herida (cm2)				
				0 días	7 días	14 días	21 días	28 días
75%	1	Corte Superior	Primario					
		Corte Superior	Secundario					
		Corte Inferior	terciario					
	2	Área	Primario					
			Secundario					
			terciario					
	3	Corte Superior	Primario					
		Corte Superior	Secundario					
		Corte Superior	terciario					
	3	Área	Primario					
			Secundario					
			terciario					

		Area	Primario Secundario terciario						
	4	Corte Superior	Primario Secundario terciario						
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario						
		Area	Primario Secundario terciario						
	5	Corte Superior	Primario Secundario terciario						
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario						
		Area	Primario Secundario terciario						

Observación:

Fecha: 09 de marzo 2019


Validado por: Mg. Acosta caqueo, Orlando Oscar

DNI: 09887741

  
Firma: 

## Anexo 25

### Hoja de validación de instrumentos al 100%



**UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA**

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

**"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tynderidum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"**

Prueba de Solubilidad			
Número de tubos	Volumen	Solventes	Resultados
1		Etanol 70°	
2		Cloroformo	
3		Éter de petróleo	
4		Butanol	
5		Metanol	
6		Agua destilada	
7		Hexano	
8		Acetona	

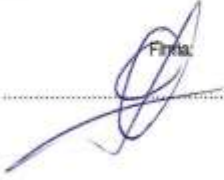
(-) La solubilidad no se visualiza  
(+) La solubilidad en menor grado  
(++) La solubilidad es moderada  
(+++) La solubilidad es mayor

Observación: NINGUNA

Fecha: 04-03-19

Validado por: Pineda Perí Moro

DNI: 09410930

Firma: 



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO  
HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE  
GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS  
HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Marcha fitoquímica			
Nº de tubos	Ensayo	Metabolito	Resultados
1	1ml del Bio- extracto seco	Grupo Control	
2	Gelatina	Taninos	
3	Shinona	Flavonoides	
4	Papel-algodón	Cumarinas	
5	Reacción de solubilidad en Hidróxido de sodio al 10%	Quinonas	
6	Bornträger		
7	Dragendorff	Alcaloides	
8	Mayer		
9	Bertrand		
10	Sonnenschein		
11	Fe Cl3	Fenólicos	

(-) La coloración o precipitado no se evidencia  
(+) La coloración o precipitado se evidencia poco  
(++) La coloración o precipitado se evidencia moderadamente  
(+++) La coloración o precipitado se evidencia notablemente

Observación: Ninguno

Fecha: 04-03-18

Validado por: Rosa Teresa Naranjo

DNI: 09410930

Firma



## HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHÓLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndaridum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLICEMIA"

Grupo experimental				
Nombre de grupo	Hiperglicemia (Aloxano 25mg/kg x 3 días)	Corte	Droga administrada	Variables Indicadores/ dimensiones
Blanco				
Control				
Control Positivo				
Grupo Experimental 1				
Grupo Experimental 2				
Grupo Experimental 3				
Grupo Experimental 4				

Observación: Ninguna

Fecha: 04-03-13

Validado por: Fernando Torres 6/10/10

DNI: 09410520

Fittera



UNIVERSIDAD INCA GARCILASO DE LA VEGA  
FACULTAD DE CIENCIAS FARMACEUTICAS Y BIOQUIMICA

HOJA DE VALIDACION DE INSTRUMENTOS

"ACTIVIDAD CICATRIZANTE DEL GEL ELABORADO CON EL EXTRACTO HIDROALCOHOLICO DE LA CORTEZA DE *Croton tyndardum* Croizat (SANGRE DE GRADO) EN HERIDAS ABIERTAS INDUCIDAS EN RATAS MACHOS ADULTOS HOLTZMAN CON HIPERGLUCEMIA"

CONCENTRACION	N° de rata	Incisión	Tipo de cierre	Area de cierre de herida (cm2)				
				0 dias	7 dias	14 dias	21 dias	28 dias
100%	1	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Area	Primario Secundario terciario					
	2	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Area	Primario Secundario terciario					
	3	Corte Superior	Primario Secundario terciario					
		Corte Inferior	Primario Secundario terciario					
		Area	Primario Secundario terciario					

